

THESIS

MARBURG

1966

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. H. Hensel

Langfristige Registrierung der lokalen Myocarddurchblutung an der wachen Katze

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Hartmut Benzing
aus Berlin

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. H. Hensel

Langfristige Registrierung der lokalen Myocarddurchblutung an der wachen Katze

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Hartmut Benzing
aus Berlin

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 23. Juni 1966
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof.Dr.med. O.Braun-Falco
Referent: Prof.Dr.med. H.Hensel
Correferent: Prof.Dr.med. D.W.Lübberts

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Problemstellung	1
II. Methodik	4
A. Prinzip der Durchblutungsmessungen mit Wärmeleitsonden	4
B. Wärmeleitsonden für Langzeitmessungen im Myocard	6
C. Operationstechnik	7
D. Meßanordnungen	8
III. Versuchsergebnisse	10
A. Die lokale Myocarddurchblutung und das Verhalten der Tiere nach der Operation	10
B. Die lokale Myocarddurchblutung im Ruhezustand der Tiere	11
C. Die lokale Myocarddurchblutung bei Bewegungen, Belastungen, Nahrungs- aufnahme und Emotionen	13
1. Bewegungen und körperliche Bela- stungen	13
2. Nahrungsaufnahme	14
3. Aufmerksamkeit, Ängstigung, Lärm, Schmerzreize	14
4. Wiederholte Reaktionen	16
D. Die lokale Myocarddurchblutung bei Veränderung der Zusammensetzung der Atemluft	17
1. Sauerstoffmangelatmung	17
2. CO ₂ -Überschuß in der Atemluft	22
E. Die Änderung der lokalen Myocard- durchblutung durch Pharmaka	22
1. Adrenalin	22

2. Noradrenalin	23
3. Novadral	23
4. Amylnitrit	25
5. Persantin	25
 IV. Besprechung der Ergebnisse	 29
A. Zur Methode	29
B. Zur Ruhedurchblutung	29
C. Zu den Durchblutungsänderungen bei Bewegungen, Belastungen, Nahrungs- aufnahme und Emotionen	31
D. Zu den Steigerungen der lokalen Myocarddurchblutung durch Hypoxie	32
E. Zum Einfluß von CO ₂ -Inhalation auf die lokale Myocarddurchblutung	33
F. Zur Wirkung von Pharmaka auf die lokale Myocarddurchblutung	34
a) Die Änderung der lokalen Myocard- durchblutung unter Adrenalin, Nor- adrenalin und Novadral	34
b) Der Einfluß von Persantin auf die lokale Myocarddurchblutung	35
 V. Zusammenfassung	 36
 Tabellen	 39
 Literaturverzeichnis	 45

I. Problemstellung

Bei Messungen der Myocarddurchblutung wurde bisher meist der Einstrom an einer Coronararterie oder aber der venöse Ausfluß im Coronarsinus gemessen. Nur wenige der beschriebenen Methoden eignen sich auch zur Messung der Coronardurchblutung am wachen Tier, so zum Beispiel die Messung mit Thermostromuhren (ESSEX, HARRICK, BALDES and MANN, 1936; DÖRNER u. WICK, 1959, 1960; WICK u. DÖRNER, 1960) oder mit elektromagnetischen Flowmetern (GREGG, 1963; HEPPS, ROE and RUTKIN, 1963). Zur Messung der lokalen Myocarddurchblutung am narkotisierten und wachen Tier haben sich fortlaufende Registrierungen des Wärmeabtransports mit Wärmeleitsonden nach HENSEL bewährt (KIESE u. LANGE, 1957; BETZ, BRAASCH u. HENSEL, 1961; BETZ u. BENZING, 1963 a).

Am wachen, gesunden Tier erschweren zwar Emotionen, Bewegungen und Belastungen die Beurteilung von medikamentös bedingten Reaktionen der Myocarddurchblutung, jedoch sind gerade die Myocarddurchblutungsreaktionen bei körperlichen oder emotionellen Belastungen weitgehend unbekannt und besonders bei pathologisch veränderten Coronargefäßen von Bedeutung (HAUSS, 1954).

Wegen dieser für die Physiologie und Pathophysiologie der Myocarddurchblutung gleichermaßen wichtigen Fragen wurde daher zunächst neben der Erörterung methodischer Fragen der Verlauf der Myocarddurchblutung bei möglichst gering gehaltener Beeinflussung von außen über mehrere Wochen verfolgt und die Änderungen der Myocarddurchblutung bei Emotionen, bei Fütterung, sowie bei Bewegungen und Anstrengungen auf unterschiedliche Abweichung von der Ruhedurchblutung untersucht. Dabei wurde die Größe der Durchblutungsänderung zum Gesamtverhalten des Versuchstieres in Beziehung gesetzt. Hieraus ergibt sich ein sinnvoller Maßstab zur Beurteilung von Reaktionen der Myocarddurchblutung bei Injektion von vasoaktiven Pharmaka, bei O₂-Mangel oder CO₂-Überschuß in der Atemluft.

Da die Registrierungen der lokalen Myocarddurchblutung mit Wärmeleitsonden beim wachen, frei beweglichen Tier über meh-

rere Wochen durchgeführt werden konnte, ist es möglich, die Myocarddurchblutung nicht nur bei kurzzeitiger Einwirkung eines Reizes zu untersuchen, sondern es gelingt auch, die Reaktionen bei wiederholt applizierten oder chronischen Reizen fortlaufend zu messen.

Es wurden in dieser Arbeit folgende Fragestellungen untersucht:

1. Eignung verschiedener Sondentypen für chronische Registrierung der lokalen Myocarddurchblutung.
2. Die lokale Myocarddurchblutung von Katzen bei Ruhe, körperlichen Bewegungen und Belastungen, sowie bei Nahrungsaufnahme und bei Emotionen.
3. Die Einflüsse von akutem und chronischem O_2 -Mangel und CO_2 -Überschuß in der Atemluft auf die lokale Durchblutung des Myocards.
4. Die lokale Myocarddurchblutung bei Inhalation von Amylnitrit, bei intravenöser Injektion von Adrenalin, Noradrenalin und Persantin und bei intramuskulärer Injektion von Novadral und Persantin.

Amylnitrit ist der Ester des Amylalkohols und der salpetrigen Säure und wirkt gefäßerweiternd. Besonders empfindlich sind vor allem die Coronargefäße, so daß es zu Steigerungen der Coronardurchblutung kommt, solange nicht durch höhere Dosierung andere Gefäßgebiete mitbeeinflusst werden und infolge des stärkeren Blutdruckabfalls druckpassive Erniedrigungen der Myocarddurchblutung erfolgen.

Adrenalin¹⁾, 1-(3', 4'-Dihydroxyphenyl)-2-methyl-amino-äthanol, steigert nach KUSCHINKY u. LÜLLMANN (1964) in niedriger Dosierung vor allem den systolischen Blutdruck, wirkt auf das Herz frequenzbeschleunigend und erhöht die Kontraktionsamplitude. Bei höherer Dosierung wird auch der diastolische Blutdruck erhöht. Blutdruck und Herzfrequenz werden dann ähnlich wie bei der Wirkung von Noradrenalin reflektorisch gesenkt. Adrenalin erhöht ferner den Sauerstoffverbrauch; bei höherer Dosierung kann es trotz Erweiterung der Coronargefäße Sauerstoffmangelercheinungen auslösen.

1) Adrenalin: Suprarenin^R, Farbwerke HOECHST, Frankfurt/M.

Noradrenalin¹⁾, 1-(3', 4'-Dihydroxyphenyl)-2-amino-äthanol, führt auch bei niedriger Dosierung zu systolischer und diastolischer Blutdruckerhöhung, die auf allgemeiner Gefäßkonstriktion, mit Ausnahme der Coronargefäße, beruht. Bei höherer Dosierung wird der erhöhte Blutdruck über die Pressorezeptoren reflektorisch gesenkt; gleichzeitig kommt es zu reflektorischer Herzfrequenzsenkung. Die Wirkung des Noradrenalin auf den Sauerstoffverbrauch ist im Vergleich zur Adrenalinwirkung wesentlich geringer.

Novadral^{R 2)}, 1-(3' Hydroxyphenyl)-2-amino-äthanol kann der Noradrenalinreihe zugeordnet werden. Wie aus klinischen Untersuchungen (TEUTSCH, 1955; SPENGLER, 1960; GLASER, 1960; WOLF, 1961) hervorgeht, besitzt Novadral ähnliche Eigenschaften wie Noradrenalin, während es jedoch weitaus länger wirksam ist. Es wurden langdauernde Blutdrucksteigerungen und Erniedrigungen der Herzfrequenz beobachtet.

Dipyridamol (Persantin^{R 3)}), 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin besitzt ausgeprägte coronardilatatorische Wirksamkeit und bewirkt im Vergleich zu anderen coronarwirksamen Pharmaka längere Zeit andauernde, im allgemeinen nicht mit wesentlichen Blutdrucksenkungen einhergehende Durchblutungssteigerungen des Myocards (KADATZ, 1959; BRETSCHNEIDER et al., 1959; GRABNER et al., 1959; HOCKERTS et al., 1959; MENGE et al., 1959; KIESE et al., 1960; LOCHNER et al., 1960; BETZ et al., 1961).

In den letzten Jahren wurde neben der Erörterung der klinischen Anwendbarkeit vor allem der Wirkungsmechanismus des Persantin eingehend untersucht (BRETSCHNEIDER, 1964; KÜBLER u. BRETSCHNEIDER, 1964; GERLACH u. DEUTICKE, 1963, 1964). Die Gefäßwirksamkeit ist nach diesen Autoren wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß Persantin auf Zellmembranen wirkt und so den teilweisen Abbau von anfallendem Adenosin verhindert, so daß das angestaute Adenosin eine verstärkte Coronardilatation herbeiführen kann.

KUNZ, SCHMID u. SIESS (1962) untersuchten die Wirkung des Persantin auf den Herzstoffwechsel. Sie fanden, daß der Gewinn chemischer Energie auf einem Eingriff in die Atmungskette beruht.

1) Noradrenalin: Arterenol^R, Farbwerke HOECHST

2) DIWAG, Berlin-Waidmannslust

3) Dr. Karl THOMAE, Biberach/Riß

II. Methodik

A. Prinzip der Durchblutungsmessungen mit Wärmeleitsonden

Die von GIBBS (1933) angegebene Methode zur fortlaufenden Durchblutungsregistrierung mit Hilfe geheizter Thermoelemente wurde von HENSEL ¹⁾ modifiziert. An der einen Lötstelle des ins Gewebe implantierten Thermoelementes wird eine Übertemperatur durch elektrische Aufheizung erzeugt. Der Wärmeabtransport von der geheizten Lötstelle erfolgt außer durch Konduktion vor allem durch die Blutkonvektion und wird als "Wärmetransportzahl" ²⁾ in $\text{cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ gemessen.

HENSEL (1953/1954) fand übereinstimmend mit GRAYSON (1952), daß die Höhe des Wärmeabtransportes von einer geheizten Lötstelle eines Thermoelementes dem Quadrat der Stromstärke I (Ampère), sowie einer Sondenkonstante K direkt und der Temperaturdifferenz ϑ ($^\circ\text{C}$) zwischen geheizter und nichtgeheizter Lötstelle umgekehrt proportional ist:

$$\lambda = \frac{K \cdot I^2}{\vartheta}$$

Bei Messungen mit stark isolierten Wärmeleitsonden besteht ein Wärmekurzschluß a zwischen geheizter und nichtgeheizter Lötstelle über die Drahtverbindung der Sonde, welcher bei dünnen unisolierten Sonden vernachlässigt werden kann. Der Wärmekurzschluß ist unter Umständen bei hohem Wärmeabtransport kleiner als bei niedrigem Wärmetransport. Die Wärmetransportzahl λ wird dann

$$\lambda = \frac{K \cdot I^2}{\vartheta} - a$$

Bei den hier verwendeten Sonden kann der Wärmekurzschluß vernachlässigt werden, da bei durchströmtem und nichtdurchströmtem Myocard die Mitheizung nicht wesentlich verschieden ist (vgl. HENSEL, 1962).

1) HENSEL (1953/54); vgl. zum Folgenden auch die Übersichtsarbeit GOLENHOFEN, HENSEL u. HILDEBRANDT (1963)

2) ASCHOFF (1944)

Die Eichung erfolgt in 10 % Gelatine¹⁾ mit der Wärmeleit-
zahl $\lambda = 12,5 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$.

Die Eichkonstante K muß für jede Sonde neu festgelegt werden. Die fortlaufende Registrierung von $\dot{Q}$ erfolgt mit einem Fluvographen²⁾.

Die mit Hilfe von Wärmeleitsonden gemessenen Änderungen der Wärmetransportzahlen ($\Delta \lambda$) werden in dieser Arbeit als Maß für die Änderung der Durchblutung verwendet. Sie stellen keine absoluten Änderungen der Durchblutungsgrößen in $\text{ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ dar (GULENHOFEN, HENSEL u. HILDEBRANDT, 1963).

Die durch Systole und Diastole verursachten Schwankungen der momentanen Durchblutungsgröße sowie die im Verlauf der Herzaktion auftretenden minimalen Verschiebungen der Sonde werden bei der Registrierung nicht erkennbar. Die hohe Zeitkonstante der Meßanordnung von mehreren Sekunden ergibt einen mittleren Wert der durch die Herzaktion verursachten periodischen Schwankungen der Coronardurchblutung.

Um die Beziehung zwischen den Wärmetransportzahlen und den Absolutwerten des Coronardurchstroms stufenweise erfassen zu können, wurde nach Beendigung der Versuche am narkotisierten Tier eine Eichung mittels künstlicher Durchströmung durchgeführt (BETZ, BRAASCH u. HENSEL, 1961; HENSEL, 1963), oder es wurden vergleichende Messungen der Myocarddurchblutung mit Wärmeleitsonden und ⁸⁵Krypton unternommen und die Beziehung zwischen der mit Wärmeleitsonden erhaltenen Durchblutungsgröße und dem mit ⁸⁵Krypton erhaltenen Absolutwert verglichen. BETZ, HENSEL u. DU MESNIL DE ROCHEMONT (1965) fanden dabei, daß die Wärmetransportzahl λ bei Durchblutungs-erhöhung geringer anstieg als das lokale Stromzeitvolumen.

Für die hier erhobenen Befunde genügen jedoch Angaben der Durchblutungsänderung in $\text{cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$.

In regelmäßigen Abständen wurden Nullpunktkontrollen (d.h. Temperaturdifferenzmessungen bei nichtgeheizter Sonde) sowohl am ruhenden Tier als auch bei kurzdauernden und chronischen Versuchsanordnungen durchgeführt.

1) Hersteller: Fa. Merck, Darmstadt

2) Hersteller: Fa. Hartmann & Braun A.G., Frankfurt/M.

B. Wärmeleitsonden für Langzeitmessungen im Myocard

Bei 25 Katzen wurden Sonden implantiert, die in ähnlicher Ausführung bereits von KIESE u. LANGE (1957) sowie von BETZ, BRAASCH u. HENSEL (1961) am narkotisierten Tier angewendet wurden (Abb. 1).

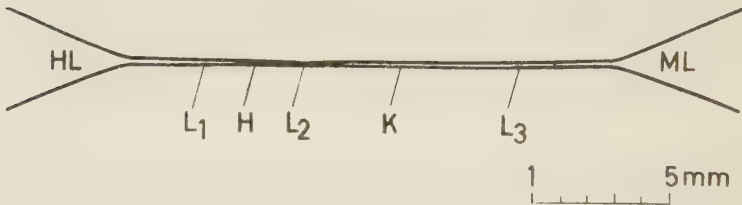


Abb. 1: Wärmeleitsonde zur Registrierung der lokalen Myocarddurchblutung. HL = Heizleitung; ML = Meßleitung; H = Heizdraht aus Konstantan; K = Konstantandraht des Thermoelementes; L₁ und L₂ = Lötstellen des Heizdrahtes, L₂ ist gleichzeitig Meßlötstelle (geheizte Lötstelle) des Thermoelementes. L₃ = Vergleichslötstelle (ungeheizte Lötstelle) des Thermoelementes. Alle Drähte außer H und K bestehen aus Kupfer. Die Lötstellen sind mit einer dünnen Araldit^R-Schicht¹⁾ überzogen, im Bereich von L₁ und L₂ sind die beiden Drähte in geringem Abstand durch Araldit gegeneinander fixiert (Nach BETZ, BRAASCH u. HENSEL, 1961).

Die Übertemperatur an L₂ entsteht durch Heizung der Strecke $\overline{L_2L_1}$.

Da dieser Sondentyp bei chronischer Implantation wegen der mechanischen Beanspruchung höchstens bis zu 3 Wochen (durchschnittlich 1 Woche) intakt blieb, wurde versucht, durch Konstruktionsänderungen eine längere Haltbarkeit der Sonden zu erzielen.

Bei 10 Tieren wurden deshalb Sonden verwendet, bei denen alle zu- und ableitenden Drähte in einer Richtung verliefen. Die Sonde wurde außerdem in einer solchen Weise implantiert, daß nur geringe Bewegungen oder Verschiebungen zu erwarten waren. Der Durchmesser des einzelnen Kupfer- bzw. Konstantan-

¹⁾ Hersteller: Uhu-Werke, H. und M. Fischer, Bühl/Baden

drahtes betrug 0,05 mm. Es wurden dabei 3 Thermoelemente in Serie geschaltet. Zum Teil wurden die Zuleitungsdrähte gegeneinander verdreht und in einen PVC-Schlauch eingezogen (0,7 - 1 mm äußerer Durchmesser). Der Konstantanheizdraht mit einem Durchmesser von 0,015 bis 0,03 mm wurde auf einer Länge von etwa 1 mm um die zu heizenden Lötstellen, die vorher durch Araldit isoliert worden waren, in etwa 10 Windungen gewickelt und dann mit den ableitenden Drähten verlötet. Bei dieser Anordnung wurde die Mitheizung als Störfaktor bemerkbar.

Mitheizung der Vergleichslötstellen wird bei einem weiteren Sondentyp dadurch ausgeschaltet, daß geheizte und nichtgeheizte Lötstelle in zwei Goldspitzen getrennt untergebracht sind. Von einem Verteiler werden die Drähte durch 2 Kunststoffschläuche bis zu den Goldspitzen geführt, zusätzliche Einlage von Stahldrähten sorgt für die Stabilität des Systems. Außerdem sind wechselweise beide Goldspitzen heizbar, so daß nach entsprechender Umschaltung Doppelmessungen möglich sind (HENSEL, BETZ u. DU MESNIL DE ROCHEMENT, 1964).

Zur Vermeidung von Kammerflimmern wurden die Sonden mit Gleichstrom aufgeheizt.

Die Drähte wurden entweder (etwa in Zwerchfellhöhe) zum Rücken durch die Haut geführt, mit Mikrokupplungen verlötet und in einem Kunststoffgehäuse, das mit Seiden- oder Nylonfäden an der Haut befestigt wurde, untergebracht, oder die ableitenden Drähte wurden bis zum Schädel geführt und endeten dort in einem Aralditgehäuse, das fest auf den Schädel geschraubt wurde (HENSEL, 1963). Auf diese Weise wurde jegliche Belastung der Drähte durch Abreißen des Gehäuses, wie es oftmals bei der Befestigung am Rücken geschah, vermieden.

C. Operationstechnik

Als Versuchstiere verwendeten wir Katzen, die unter N_2O -Narkose, welche wir mit Äther einleiteten, intubiert und nach Relaxation mit Succinylcholin an eine Atempumpe angeschlossen wurden.

Wir operierten unter möglichst aseptischen Bedingungen. Nach Thorakotomie wurde das ebenfalls eröffnete Pericard mit Catgut angeschlungen. Die an eine Nadel angelötete Sonde wurde so in das Myocard eingezogen, daß das Thermoelement 1 - 2 mm unter der epicardialen Herzoberfläche etwa 10 mm entfernt vom Ramus descendens der Arteria coronaria sinistra in den Versorgungsbereich dieses Coronararterienastes zu liegen kam. Es wurde darauf geachtet, daß die zu heizende Lötstelle herzsitzenwärts lag. Die ableitenden Drähte wurden locker aus dem Thorax geführt, wobei zwischen Herz und Pericard aus den ableitenden Drähten eine Schlinge gebildet wurde, um Bewegungen von seiten des Herzens nicht einzuschränken und die Sonde mechanisch nicht zu beanspruchen. Nach Verschuß von Pericard und Thorax wurden Muskulatur und Haut schichtweise vernäht, die zum Rücken unter der Haut durchgeführten ableitenden Drähte an die Mikrokupplungen gelötet, das Kunststoffgehäuse an die Haut genäht und darin die Kupplungen befestigt.

Bei Befestigung der Stecker am Schädelknochen wurde vor der Thorakotomie das Aralditgehäuse auf das Schädeldach geschraubt und die Sonde unter der Haut bis zu dem vorher angelegten Hautschnitt geführt.

Bei regelrechter Technik traten keine postoperativen Komplikationen auf.

D. Meßanordnungen

Während der Versuche hielten sich die Tiere in einem 60 · 50 · 50 cm großen Versuchskasten auf. Da der Kasten mit einer Plexiglasscheibe verschlossen gehalten werden konnte, war es einerseits möglich, verschiedene Gasgemische in den Kasten einzuleiten, zum anderen konnten die Tiere gut beobachtet und die Aufmerksamkeit der Tiere auf bestimmte Gegenstände vor dem Kasten gelenkt werden.

Messungen des O₂-Gehaltes der Atemluft: Bei Sauerstoffmangelatmung wurde N₂ in den Kasten geleitet und der Sauerstoffgehalt mit einem Beckman-Oxymeter, das den paramagnetischen Effekt des O₂ zum Meßprinzip hat, in kurzen Zeitabständen kontrolliert. Das Oxymeter selbst wurde

mittels eines exakt definierten Sauerstoff-Stickstoffgemisches geeicht.

Bei länger dauernder Sauerstoffmangelatmung wurde der Versuchskasten in regelmäßigen Abständen mit einem Sauerstoff-Stickstoffgemisch ausgeblasen, bzw. durch Absorption mit Atemkalk von überschüssigem CO_2 befreit.

Messungen des CO_2 -Gehaltes der Atemluft: Bei Inhalation eines CO_2 -Luftgemisches wurde der CO_2 -Gehalt der Atemluft mit einem Grundumsatzgerät¹⁾ gemessen, bei dem die verschiedene Wärmeleitfähigkeit der Gase als Meßprinzip verwendet wird. Auch bei Sauerstoffmangelatmung wurde auf diese Weise der CO_2 -Gehalt im Versuchskasten kontrolliert.

Belastungsversuche: Bei Belastungsversuchen wurde das Tier auf ein etwa 20 cm breites Laufband gesetzt, das durch einen Elektromotor angetrieben wurde. Auf das Gestell wurde ein etwa 100 cm langer, 15 cm breiter und 60 cm hoher, nach unten offener Kasten gesetzt, der nach oben mit einer Plexiglasscheibe abgedeckt wurde, um das Tier besser beobachten zu können. Die Meß- und Heizleitungen wurden durch eine kleine Öffnung im Plexiglasdach aus dem Kasten geführt.

Blutdruckmessungen: Da die Versuche ausschließlich an wachen Tieren durchgeführt wurden und die Einzelversuche mehrere Wochen dauerten, mußte bis auf wenige Ausnahmen auf Blutdruckkontrollen verzichtet werden. Die Messung des Blutdrucks wurde blutig, d.h. durch Einführen eines Katheters in eine Arteria femoralis, mit einem Statham-Element beim ruhig liegenden Tier vorgenommen.

Pulsfrequenzmessungen: Die gleichzeitige Messung der Pulsfrequenz durch manuelle Tastung des Herzspitzenstoßes war aus technischen Gründen nicht bei allen Versuchstieren und Versuchsanordnungen möglich. Pulsfrequenzänderungen besonders nach lange wirksamen Pharmaka konnten gut erfaßt werden.

1) Hersteller: Fa. Hartmann & Braun, Frankfurt/M.

III. Versuchsergebnisse

A. Die lokale Myocarddurchblutung und das Verhalten der Tiere nach der Operation

Nach Ende der Beatmung mit Narkosegasen, aber künstlicher Weiterbeatmung mit Luft (gleiches Atemminutenvolumen), nahm die Myocarddurchblutung gewöhnlich etwas ab. Bei Umschaltung auf Spontanatmung stieg die Myocarddurchblutung dagegen wieder an. Sauerstoffanreicherung der Atemluft bewirkte in den ersten Stunden nach der Operation regelmäßig eine deutliche Verminderung der Myocarddurchblutung (Abb. 2).

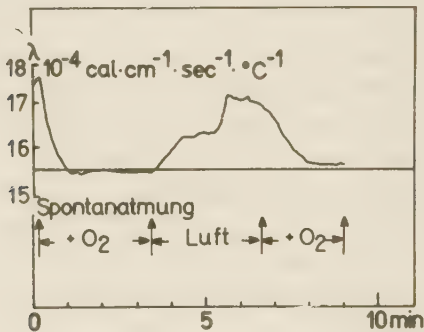


Abb. 2: Registrierung der lokalen Myocarddurchblutung sofort nach Verschluß des Thorax bei der wachen Katze.
Bei O_2 -Atmung sank die Durchblutung.

Dabei betrug in acht Versuchen der durchschnittliche Durchblutungsabfall $\Delta \lambda = 1,25 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$. Schon einige Stunden später war dieser Effekt nicht mehr so deutlich und nach Tagen nur noch ganz selten zu beobachten.

Bereits einige Stunden nach der Operation, zuweilen schon nach einer Stunde, waren die meisten Tiere in der Lage, sich aufzurichten, bzw. im Versuchskasten umherzugehen. Zum Teil begannen sie, sich zu lecken oder Milch zu trinken, in einigen Fällen fingen sie sogar eine vorgemaltene Maus.

Am Tag nach der Operation fraßen die meisten Tiere wieder, bewegten sich relativ normal und schienen weitgehend beschwerdefrei zu sein.

Bei körperlichen Bewegungen kam es sowohl kurz nach der Operation als auch später fast immer zu Anstiegen der Myocarddurchblutung. In wenigen Fällen konnte man jedoch anfangs beim Aufrichten, bei Lageveränderung oder beim Trinken Verminderung der Myocarddurchblutung beobachten, am Tag nach der Operation sah man jedoch auch in diesen Fällen bereits Anstiege der Myocarddurchblutung.

In den ersten 2 Tagen nach der Operation war die Steigerung der Myocarddurchblutung bei allen Reaktionen des Tieres geringer als in den folgenden Tagen.

Nullpunktkontrollen zeigten in der Regel keine Nullpunktverschiebungen (als Ausdruck der Veränderung der Sondenlage oder ungünstiger Lage der Sonde in Beziehung zu größeren Gefäßen). Wurden sie - wenn auch selten - beobachtet, so wurden diese Versuche bei der Auswertung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.

B. Die lokale Myocarddurchblutung im Ruhezustand der Tiere

Die Myocarddurchblutung wurde in den ersten Tagen nach der Operation mehrmals täglich bei ruhig liegendem Versuchstier für jeweils mindestens 1/2 Stunde registriert. Geringgradige Pulsfrequenzänderungen, wie sie in einigen Versuchen beobachtet werden konnten, führten zu keiner Änderung der Durchblutungswerte.

Bei allen Tieren wurde im Laufe der ersten Tage nach der Operation ein Abfall der Myocarddurchblutung gesehen, dessen Ausmaß von Tier zu Tier unterschiedlich war. In den ersten Stunden nach der Operation fiel die Durchblutung stärker ab als in den folgenden Tagen. Die Einstellung auf einen relativ konstanten Durchblutungswert war durchschnittlich nach 2-3 Wochen erreicht.

Abb. 3 gibt den Verlauf der mittleren Ruhedurchblutungswerte mehrerer Tiere während einer Zeit von 2 Wochen wieder.

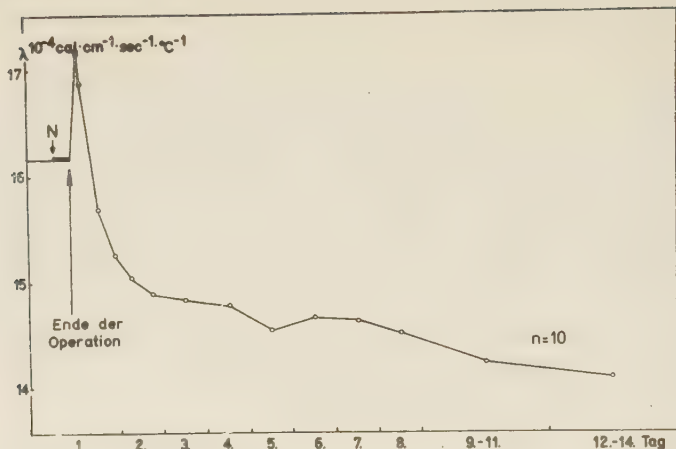


Abb. 3: Änderung der mittleren Ruhedurchblutungswerte bei 10 Katzen im Verlauf von 14 Tagen. N = Narkose (nach Implantation der Sonde). Die Meßpunkte sind Mittelwerte aus mindestens 1/2stündigen Registrierungen bei ruhig liegenden Tieren.

Die Kurve verdeutlicht den anfangs sehr rasch, dann verzögert verlaufenden Abfall der Durchblutung. Die nach 2-3 Wochen erreichten Durchblutungswerte (λ) waren über Stunden konstant. Bei Tieren, bei welchen die Sonde über längere Zeit intakt blieb, waren nach 1 bis 2 Monaten keine weiteren Verminderungen der Durchblutung mehr meßbar.

Bei vielen Tieren konnte zwischen dem 4. und 6. Tag nach der Operation ein vorübergehender leichter Wiederanstieg der Durchblutungsgröße festgestellt werden, der jedoch schon nach 1 bis 2 Tagen wieder verschwunden war.

Bei postoperativen Infektionskrankheiten der Atemwege oder des Darms war der Abfall der Myocarddurchblutung verzögert. Drei zu verschiedenen Zeiten operierte Tiere hatten gleichzeitig eine mehrere Tage anhaltende Infektion der Atemwege. Bei allen Tieren stieg bei Beginn der Krankheitserscheinungen die Myocarddurchblutung fast gleichzeitig an (Abb. 4). Bei Nachlassen der Krankheitserscheinungen normalisierte sich auch die Myocarddurchblutung wieder.

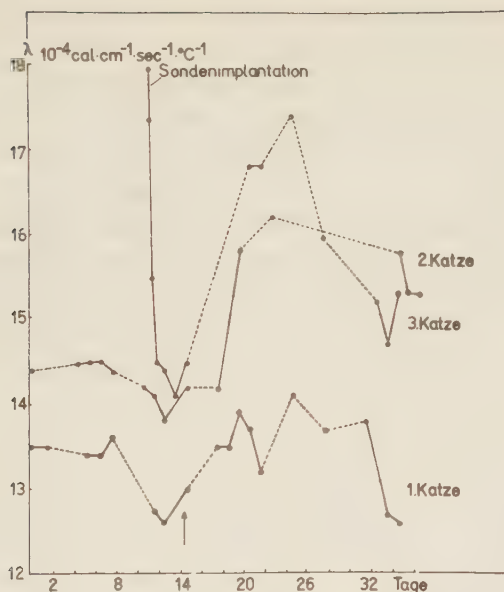


Abb. 4: Verlauf der Ruhedurchblutung bei 3 Katzen, die zur gleichen Zeit erkrankten (Pfeil). Die Ruhedurchblutung wurde an den mit einem Punkt gekennzeichneten Tagen kontrolliert. Wurde mindestens alle 2 Tage eine Messung durchgeführt, sind die Linien durchgezogen.

C. Die lokale Myocarddurchblutung bei Bewegungen, Belastungen, Nahrungsaufnahme und Emotionen

Die beim gesunden Tier beobachteten Reaktionen und die Mittelwerte der dabei auftretenden reaktiven Durchblutungsänderungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

1. Bewegungen und körperliche Belastungen. Wenn das Tier im Versuchskasten herum lief, seine Lage veränderte oder sich leckte und putzte, war regelmäßig ein Anstieg der Myocarddurchblutung zu beobachten. Beim einzelnen Tier unterschieden sich die Durchblutungsänderungen bei den einzelnen Reaktionen nicht wesentlich voneinander, wenn das Versuchstier nicht zusätzlich belastet wurde (z.B. durch

Sauerstoffmangelatmung). Bei Bewegungen, die sichtliche Anstrengungen erforderten, wie z.B. beim Sprung der Katze auf einen 1 m hohen Tisch, zeigte sich ein deutlich höherer Anstieg der Durchblutung ($\Delta \lambda = 1,1 [10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}]$) als beim Sprung auf einen Stuhl ($\Delta \lambda = 0,4$) während der Sprung vom Tisch oder vom Stuhl auf den Boden die Größe der Myocarddurchblutung praktisch nicht veränderte.

Bei Belastungsversuchen auf einem Laufband mit maximaler Geschwindigkeit von etwa 3 km/h ergaben mehrmalige Messungen weitgehend übereinstimmende Werte. Sie unterschieden sich deutlich von anderen Reaktionen (z.B. Trinken) beim gleichen Tier (Abb. 5).

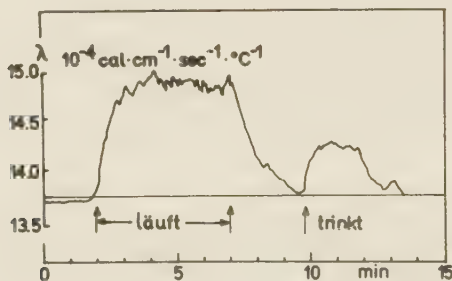


Abb. 5: Laufversuche auf einem Laufband (3 km/h). Vergleich mit einer Trinkreaktion.

2. Nahrungsaufnahme. Die Myocarddurchblutung stieg bei hungrigen oder durstigen Katzen, denen Futter oder Milch angeboten wurde, innerhalb einer halben Minute an, blieb während der Nahrungsaufnahme erhöht und kehrte erst nach Beendigung der Mahlzeit innerhalb der gleichen Zeit auf den Ausgangswert zurück. Im allgemeinen stieg die Durchblutung um so höher an, je gieriger und schneller die Katze die Nahrung zu sich nahm.

3. Aufmerksamkeit, Ängstigung, Lärm, Schmerzreize. Wurde die Aufmerksamkeit des Versuchstieres auf einen vor den Versuchskasten gehaltenen Gegenstand gelenkt (z.B. Futter),

trat, ohne daß sichtbare Bewegungen zu erkennen gewesen wären, ein Durchblutungsanstieg auf. Dieser entsprach größenordnungsmäßig etwa den Durchblutungsänderungen bei Lageveränderungen. Wurde der Katze die Nahrung wieder weggenommen bevor sie das Angebotene zu sich nehmen konnte, fiel die Myocarddurchblutung erst innerhalb einiger Minuten auf den Ausgangswert zurück oder lag noch längere Zeit über dem Ausgangswert, wenn das Tier unruhig geworden war. Hatte das Tier schon vorher Futter oder Milch zu sich genommen, so konnte es vorkommen, daß das Angebotene wenig oder gar nicht beachtet wurde. Die Durchblutungsgröße blieb dann unverändert.

Beim Anblick einer Maus, die vor dem Versuchskasten auftauchte, stieg die Durchblutung stärker an. Die meisten Katzen verfolgten mit gespannter Aufmerksamkeit jede Bewegung der Maus, oftmals ohne sich selbst zu bewegen. Durch die körperliche Bewegung beim Fangen der Maus stieg die Myocarddurchblutung innerhalb einiger Sekunden weiter an und sank beim anschließenden Fressen der Maus auf einen Durchblutungswert ab, der nur geringfügig über dem durchschnittlichen Durchblutungsanstieg bei sonstiger Nahrungsaufnahme lag (Abb. 6).

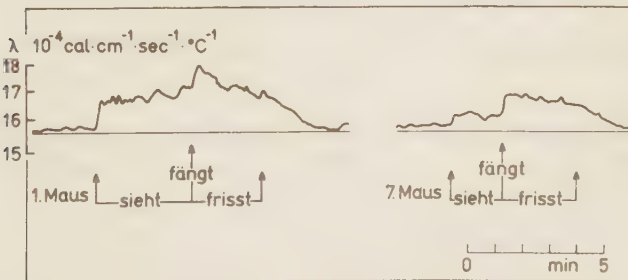


Abb. 6: Anstieg der Myocarddurchblutung beim Mäusefang. Geringerer Durchblutungsanstieg nach Verfütterung mehrerer Mäuse. Es wurden in kurzer Zeit 7 Mäuse verfüttert. Die Reaktionen waren bei Sättigung des Tieres kleiner als beim hungrigen Tier.

Wurden die Versuchstiere gestreichelt, bzw. wurde an den Versuchskasten geklopft oder wurden die Tiere durch plötzliche Handbewegungen erschreckt, kam es zu einem Durchblutungsanstieg, der den Durchblutungsänderungen bei Lagewechsel vergleichbar war.

Ängstigung z.B. durch lauten Lärm (ca. 100 Phon) ließ die Myocarddurchblutung ebenfalls stärker ansteigen. Ein vor dem Versuchskasten stehender Hund führte zu noch stärkeren Durchblutungsanstiegen. Dabei saß die Katze angesichts der drohenden Gefahr bewegungslos, jedoch angriffsbereit, gelegentlich fauchend, in einer Ecke des Kastens.

Beim Einstich einer Injektionsnadel kam es zu kurzzeitigen 1-2 Minuten dauernden Durchblutungsanstiegen, die um so ausgeprägter waren, je länger das Tier festgehalten wurde und sich zu befreien suchte. Bei schnell und sachgemäß ausgeführter Injektion entsprachen die maximalen Durchblutungssteigerungen etwa den Durchblutungsanstiegen bei Bewegungen.

4. Wiederholte Reaktionen. Bei Lärm stieg die Myocarddurch-

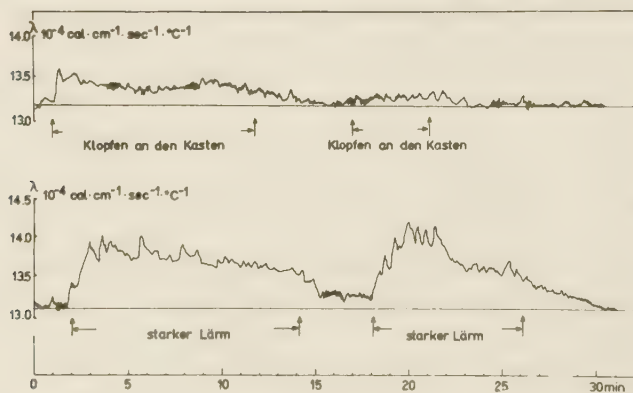


Abb. 7: Die Änderung der lokalen Myocarddurchblutung bei Lärm.

Oberer Teil: Leichtes Klopfen an den Versuchskasten über mehrere Minuten; nach einigen Minuten Wiederholung des Klopfens.

Unterer Teil: Starker Lärm (etwa 100 Phon) über mehrere Minuten. Bei Wiederholung (im Gegensatz zum oberen Teil der Abbildung) noch deutliche Erhöhung der Myocarddurchblutung.

blutung steil an. Die initiale Durchblutungserhöhung blieb nicht bestehen, wenn der Lärm über längere Zeit gleichmäßig weiterbestand. Bei Wiederholung von Lärmreizen waren die Anstiege oft geringer (Abb. 7, oben), oder die Durchblutungssteigerung wurde schneller geringer als beim ersten Versuch (Abb. 7, unten).

Ein ähnliches Verhalten der Myocarddurchblutung - nämlich eine Verminderung der Anstiege bei wiederholten Reizen (vgl. Abb. 6) - trat bei Verfütterung mehrerer Mäuse auf. Dabei verringerte sich mit zunehmender Sättigung die vorher beobachtete Aufmerksamkeit und Spannung.

Zusammenfassend ergibt der Vergleich der Mittelwerte (vgl. Tabelle 1), daß bei Bewegungen, Nahrungsaufnahme und emotionellen Vorgängen ohne besondere Anstrengung oder Gefahr durchschnittliche Durchblutungsänderungen in einem Bereich von $\Delta \lambda = 0,5 - 0,75 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ gefunden wurden. Emotionen, die Bewegungen des Tieres zur Folge hatten, oder starke körperliche Anstrengungen waren von deutlich höheren Durchblutungssteigerungen begleitet. Bewegungen und körperliche Anstengungen hatten in mehrmals wiederholten Versuchen gleichbleibende Durchblutungssteigerungen zur Folge. Wiederholte physikalisch gleichartige emotionsauslösende Reize führten jedoch zu allmählicher Verminderung der Durchblutungssteigerungen.

D. Die lokale Myocarddurchblutung bei Veränderung der Zusammensetzung der Atemluft

1. Sauerstoffmangelatmung. In den ersten Tagen nach der Operation kam es zuweilen nach anfänglichen Anstiegen der Myocarddurchblutung bei 12 - 15 Vol. % O_2 in der Atemluft zu plötzlichen Abfällen der Durchblutung (sogar unter den Ausgangswert), die von einem Kollaps der Tiere begleitet waren (Abb. 8). Sofortige Gabe von Sauerstoff in den Versuchskasten führte zu schneller Erholung der Tiere und zum Wiederanstieg der Myocarddurchblutung. Diese anfängliche Empfindlichkeit der Tiere gegenüber Sauerstoffmangel war nach einigen Tagen nicht mehr zu beobachten. Der Luftsauerstoffgehalt konnte kurzfristig (1 - 2 Minuten)

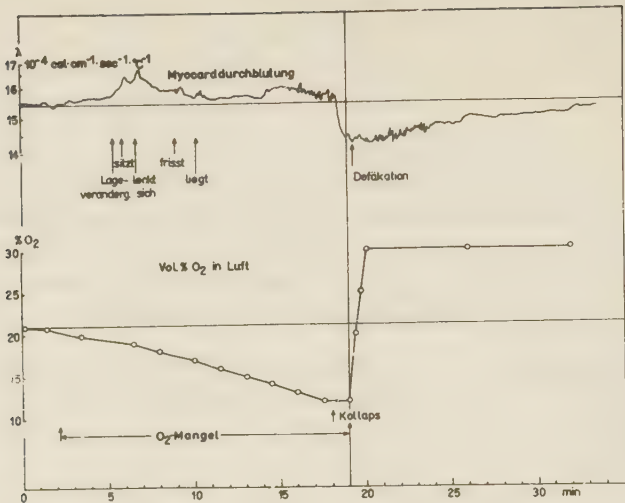


Abb. 8: Beginnender Kollaps bei einem Sauerstoffgehalt von 12 Vol. % O₂ in der Atemluft. Nach Zufuhr von Sauerstoff steigt die Myocarddurchblutung nur langsam wieder an.

in einzelnen Fällen bis zu 5 % O₂ reduziert werden, wobei der beim einzelnen Tier sofort nach der Operation gemessene hohe Durchblutungswert nicht mehr erreicht wurde. 8-10 % O₂ in der Atemluft wurden über Stunden gut vertragen.

Bei langsamer Reduzierung des Sauerstoffgehaltes der Atemluft (0,5 Vol. % O₂/min) wurde bei einzelnen Tieren schon bei etwa 17 % O₂, regelmäßig aber bei etwa 15 % O₂ in der Atemluft ein Anstieg der lokalen Myocarddurchblutung beobachtet (vgl. dazu Abb. 9).

Bei stetiger Reduzierung des Luftsauerstoffgehaltes verlief der Durchblutungsanstieg zunächst noch langsam. Bei etwa 13-10 % O₂ in der Atemluft stieg die Myocarddurchblutung sehr viel steiler an. Bei weiterer Senkung des Sauerstoffgehaltes wurden die Durchblutungsanstiege wieder flacher. Abb. 9 zeigt, daß sich die Atemfrequenz

kaum veränderte, während die Pulsfrequenz anfangs anstieg, bei einem Sauerstoffgehalt von 10 Vol. % O_2 und weniger aber abfiel und sogar den Ausgangswert unterschritt.

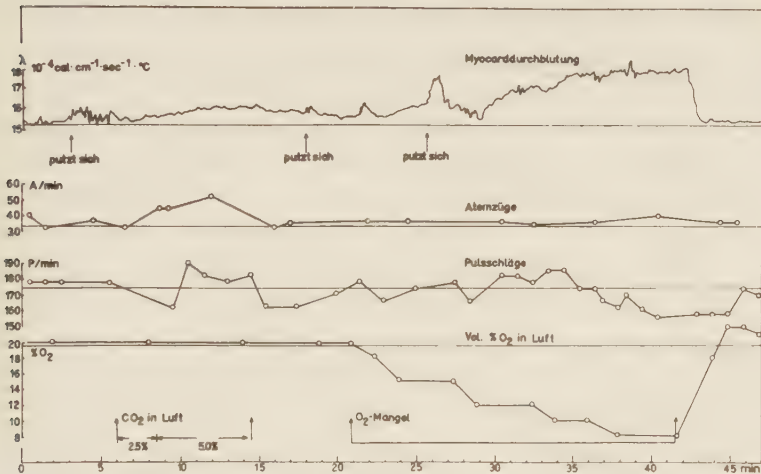


Abb. 9: CO_2 -Inhalation, anschließend O_2 -Mangelatmung. Puls- und Atemfrequenz wurden laufend kontrolliert. Während leichter Sauerstoffmangelatmung war bei Bewegungen ein stärkerer Durchblutungsanstieg zu sehen als unter Luftatmung.

Abb. 10 stellt eine Mittelwertkurve von 5 Tieren dar, wobei einmal der Luftsauerstoffgehalt langsam (etwa 0,5 Vol. % O_2 /min; untere Kurve) und zum anderen schnell (etwa 1 Vol. % O_2 /min; obere Kurve) reduziert worden war.

Bei schneller Reduzierung stieg die Durchblutung früher an als bei langsamer Reduzierung des Sauerstoffs. Ferner lag die Durchblutung bei schneller Reduzierung durchschnittlich während des ganzen Versuchs höher. Erst bei einem Luftsauerstoffgehalt von weniger als 10 Vol. % O_2 wurden die Unterschiede geringer. Im Mittel der Versuche begann der Anstieg der Myocarddurchblutung während langsamer Reduzierung des Luftsauerstoffgehaltes bei 16 Vol. % O_2 , bei schneller Reduzierung schon bei 17 Vol. % O_2 in der Atemluft ($p = 0,05$). Bei Vergleich der Mittelwerte

beider Versuchsreihen ergab sich außerdem ein signifikanter Unterschied im Bereich zwischen 17 und 10 Vol. % O_2 in der Atemluft ($p = 0,05$).

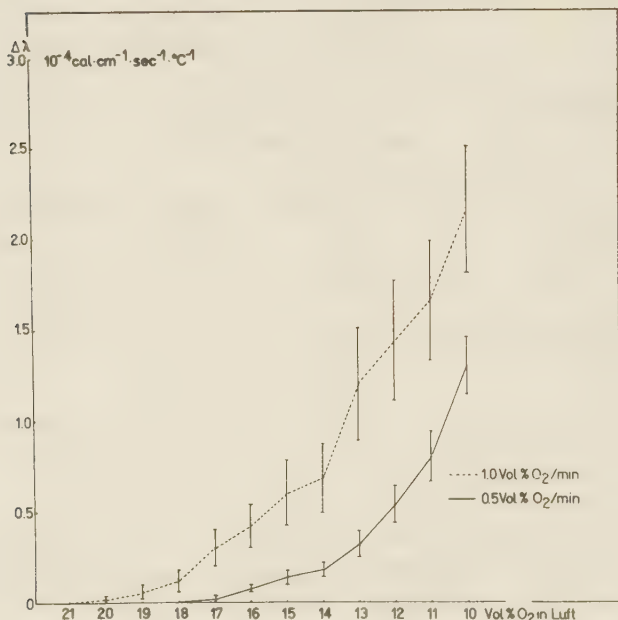


Abb. 10: Unterschiedliche Änderung der Durchblutungsgröße während verschieden schneller Reduzierung des Luftsauerstoffgehaltes der Atemluft. Der Luftsauerstoffgehalt wurde bei 5 Tieren sowohl langsam (ausgezogene untere Kurve) als auch schnell (gestrichelte obere Kurve) reduziert. Die Angaben der Streuung sind die mittleren Fehler der Mittelwerte.

Plötzliche Reduzierung des Luftsauerstoffgehaltes auf 10-8 Vol. % O_2 führte in der Regel zu einem überschießenden Anstieg der Myocarddurchblutung, die sich nach 5 bis 10 Minuten auf einen Wert einstellte, der etwa der Durchblutungsgröße bei langsamer Reduzierung des Luftsauerstoffs entsprach.

In 5 Hypoxieversuchen wurde zuerst die Sauerstoffkonzen-

tration langsam vermindert und danach stufenweise wieder erhöht, bis die Sauerstoffkonzentration der normalen Atemluft wieder erreicht war. Dabei zeigte sich, daß bei Wiedererhöhung des Sauerstoffgehaltes der Atemluft die jeweiligen Durchblutungswerte höher lagen als bei stufenweise vorgenommener Reduzierung des Luftsauerstoffgehaltes.

Beim O_2 -Mangel waren die durch Bewegungen und Emotionen verursachten zusätzlichen Durchblutungssteigerungen auffällig erhöht gegenüber den gleichen Reaktionen unter Luftatmung (vgl. Abb. 9). Diese zusätzlichen Durchblutungsanstiege waren am größten bei einem Luftsauerstoffgehalt von 12-13 Vol. % O_2 .

Wiederholt durchgeführter Sauerstoffmangel von 10 Vol. % O_2 , 10 Tage lang täglich 4 Stunden, führte in den ersten Versuchstagen zu stärkerer Steigerung der Myocarddurchblutung als in den letzten Tagen. Nach etwa einer Woche sah man, daß sich der tägliche initiale Durchblutungsanstieg vermindert hatte (Abb. 11). Die Durchblutung sank jedoch während des 4-stündigen Sauerstoffmangels selbst nicht wesentlich unter den initial erreichten Durchblutungswert ab, sondern blieb während der ganzen 4 Stunden relativ gleichmäßig erhöht.

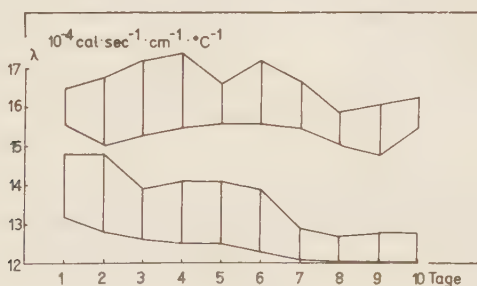


Abb. 11: Mittlere Erhöhung der lokalen Myocarddurchblutung über 4 Stunden täglich, 10 Tage lang, bei 2 Katzen. Die Ruhedurchblutungswerte verminderten sich im Laufe der 10 Tage.

Bei diesen Versuchen sanken die Ruhedurchblutungswerte im Laufe der Tage ab, da die Operation erst einige Tage zurücklag.

2. CO₂-Überschuß in der Atemluft. Im Vergleich zum Sauerstoffmangel in der Atemluft war bei 8 oder 4,5 Vol. % CO₂ in der Atemluft (bei 21 Vol. % O₂) nur ein geringer Anstieg der Myocarddurchblutung zu verzeichnen. Die Steigerungen der Myocarddurchblutung waren größenordnungsmäßig den Änderungen der Myocarddurchblutung bei emotionellen Reaktionen oder Bewegungen vergleichbar. Abb. 9 zeigt einen Vergleich zwischen CO₂-Überschuß und O₂-Mangel in der Atemluft, wobei außer der Myocarddurchblutung in kurzen Abständen Puls- und Atemfrequenz kontrolliert wurden.

E. Die Änderung der lokalen Myocarddurchblutung durch Pharmaka

Die mittleren Werte der bei den untersuchten Pharmaka auftretenden Durchblutungsänderungen sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

1. Adrenalin. 4 Katzen wurde Adrenalin in verschieden hoher Dosierung (3-5 µg/kg) intravenös in eine Ohrvene injiziert. Dabei kam es zu kurzzeitigen, meist weniger als eine Minute dauernden Anstiegen der Myocarddurchblutung, danach zu einem Wiederabfall, der den Ausgangswert nicht unterschritt. In einem Fall kam es sogar zu einem leichten Wiederanstieg. Abb. 12 zeigt einen Einzelversuch. An Tabelle 3 erkennt man, daß die Reaktionen bei den verschiedenen Tieren gleichartig waren. Bei einem Versuch konnte der Blutdruckanstieg mitregistriert werden.

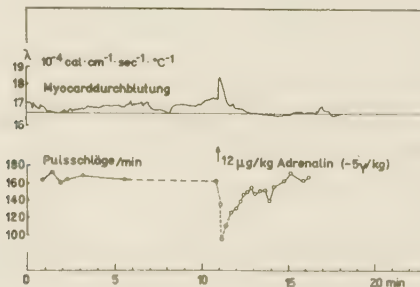


Abb. 12: Änderung der lokalen Myocarddurchblutung bei intravenöser Injektion von Adrenalin. Gleichzeitige Kontrolle der Pulsfrequenz.

2. Noradrenalin. Bei 6 Katzen wurde Noradrenalin in Dosierungen zwischen 1 und 12 $\mu\text{g/kg}$ intravenös injiziert. Bei einem Tier wurde der Blutdruck mittels Statham-Element mitregistriert, außerdem wurden Pulsfrequenzänderungen kontrolliert (vgl. Tab. 3, sowie Abb. 16). Außer der Steigerung der Myocarddurchblutung kam es bei diesem Tier zu beachtlichen Blutdruck- und Pulsfrequenzerhöhungen.

Bei allen Noradrenalininjektionen (Tab. 3) waren die Durchblutungsanstiege etwa nach einer Minute wieder auf den Ausgangswert zurückgekehrt. Zum Teil dauerten die Anstiege noch kürzer. Manchmal schloß sich daran ein Abfall unter den Ausgangswert an, der bei höherer Dosierung sehr ausgeprägt sein konnte. Nach einigen Minuten war der Ruhedurchblutungswert wieder erreicht. Abb. 13 zeigt die Änderung der Myocarddurchblutung eines Tieres bei verschiedenen hoher Dosierung von Noradrenalin.

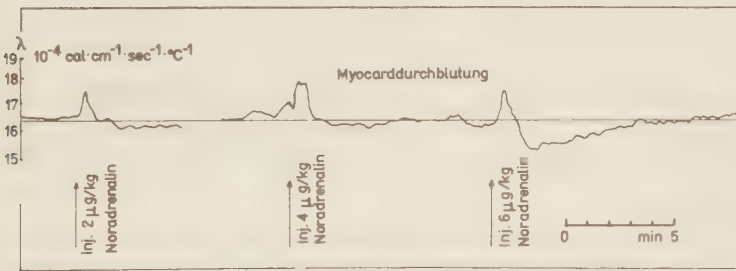


Abb. 13: Änderung der lokalen Myocarddurchblutung bei intravenöser Injektion von Noradrenalin in verschieden hoher Dosierung (Nach BETZ u. BENZING, 1963 a).

3. Novadral. Novadral wurde 10 Katzen in einer Dosierung von 0,2–1 mg/kg intramuskulär injiziert. Bei Dosierungen bis 0,5 mg/kg war kaum eine Reaktion der Myocarddurchblutung zu erkennen, bei höherer Dosierung wurde der Anstieg der Durchblutung immer deutlicher und länger. Zuweilen wurden die Tiere zwischen Injektion und Durchblutungsan-

stieg unruhig; vor allem bei höherer Dosierung kam es vor, daß sie erbrachen oder defäkierten. Nach Beginn des Anstiegs der Myocarddurchblutung lagen sie jedoch wieder still im Versuchskasten.

Die Novadralwirkung begann durchschnittlich etwa 15 Minuten nach der Injektion. Bei hoher Dosierung begann der Durchblutungsanstieg zuweilen schon nach 3-5 Minuten, bei niedriger Dosierung später. Die maximale Durchblutungssteigerung war bei Dosierungen von 0,5 - 1 mg/kg durchschnittlich schneller erreicht als bei Dosierungen von 0,2 - 0,5 mg/kg. Ebenfalls war die Halbwertszeit¹⁾ bei hoher Dosierung deutlich verlängert, und nach 30 Minuten war die Myocarddurchblutung oftmals noch erhöht (vgl. Abb. 17).

Gleichzeitige Bestimmungen der Pulsfrequenz ermöglichten in einigen Fällen den etwaigen Verlauf von Frequenzänderungen dem Anstieg der Myocarddurchblutung zuzuordnen (Abb. 14).

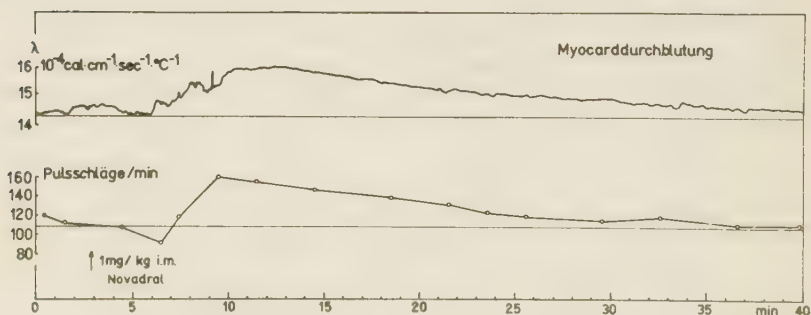


Abb. 14: Lokale Myocarddurchblutung mit Kontrollwerten der Pulsfrequenzänderungen bei intramuskulärer Novadralinjektion

Wie aus Abb. 14 hervorgeht, ist dabei keine strenge Beziehung zwischen Herzfrequenz und Durchblutung vorhanden,

1) Die Halbwertszeit ist definiert als die Zeit, die vergeht vom Beginn der Reaktion bis zum Wiederabfall auf die Hälfte des maximal erreichten Wertes.

denn etwa 3 Minuten nach der Injektion ist die Frequenz abgesunken, die Durchblutung steigt jedoch schon an. Auch die Maxima von Durchblutungssteigerung und Frequenzsteigerung treten nicht zur gleichen Zeit auf.

4. Amylnitrit. Bei 9 Tieren wurden 18 Versuche durchgeführt. Ein Tropfen Amylnitrit wurde auf ein an einem Stahldraht befestigtes Stück Zellstoff gegeben und den Tieren vor die Nase gehalten. Die Tiere reagierten mit heftigem Speichelfluß und wehrten dann auch das vorgehaltene Stück Zellstoff ab.

Im allgemeinen reagierte die Myocarddurchblutung mit einem Anstieg bevor die Tiere Abwehrreaktionen ausführten, so daß anzunehmen ist, daß zumindest ein Teil der Reaktion auf das Amylnitrit zurückzuführen war. Nur einmal kam es zu einem Abfall der Myocarddurchblutung, wobei eine Überdosierung nicht ausgeschlossen werden kann, denn direkt vorher und nachher waren Anstiege zu beobachten.

5. Persantin. 8 Tieren wurde Persantin intramuskulär und 2 Tieren intravenös in verschieden hoher Dosierung (0,4 bis 2,5 mg/kg) injiziert.

a) intramuskuläre Injektion. Nach Abklingen der durch den Injektionsschmerz bedingten Reaktion dauerte es 2 bis 30 Minuten bis zum Beginn des durch das Persantin bedingten Durchblutungsanstieges.

Die verschiedenen Dosierungen von Persantin führten immer zu Durchblutungssteigerungen im Myocard, wobei die mittleren maximalen Durchblutungsänderungen und die Halbwertszeiten deutliche Abhängigkeit von der injizierten Dosis aufwiesen (vgl. Tab. 2). Die einzelnen Versuche zeigten jedoch große Unterschiede sowohl in den maximal erreichten Wärmetransportzahlen, als auch in den einzelnen Halbwertszeiten (vgl. Tab. 5).

Abb. 15 zeigt einen Einzelversuch, wobei die Originalkurve wegen der langen Reaktionsdauer schematisiert wurde. Es wird deutlich, daß die Durchblutung noch nach 2 Stunden erhöht war. Erst nach mehreren Stunden war der Ausgangswert wieder erreicht.

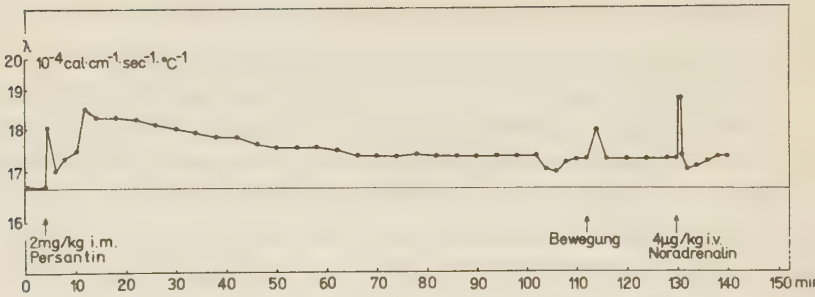


Abb. 15: Einzelversuch: Myocarddurchblutung bei intramuskulärer Persantininjektion, anschließend intravenöse Noradrenalininjektion.

b) intravenöse Injektion. Bei intravenöser Injektion begann der Durchblutungsanstieg fast unmittelbar nach der Injektion (Abb. 16). Im Vergleich zu intramuskulären Injektionen war die maximale Durchblutungsänderung bei vergleichbarer Dosierung größer, die Halbwertszeit jedoch verkürzt.

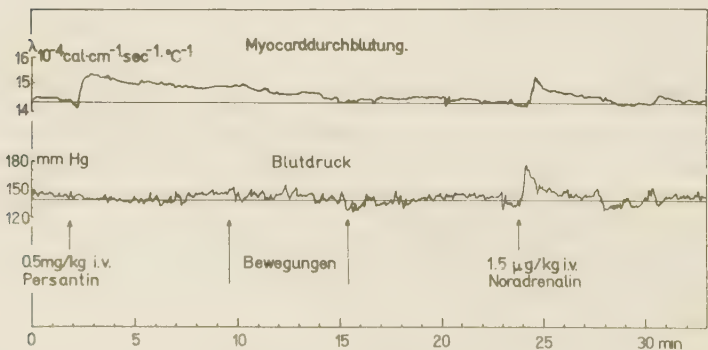


Abb. 16: Verlauf von Myocarddurchblutung und Blutdruck nach intravenöser Persantin- und Noradrenalininjektion.

c) Vergleichende Untersuchungen. In Abb. 17 werden die Mittelwerte der Durchblutungsänderungen bei intravenösen Persantininjektionen in Narkose und beim wachen Tier mit den Werten bei intramuskulären Injektionen unter Berücksichtigung des Beginns und der Zeit bis zur Erreichung

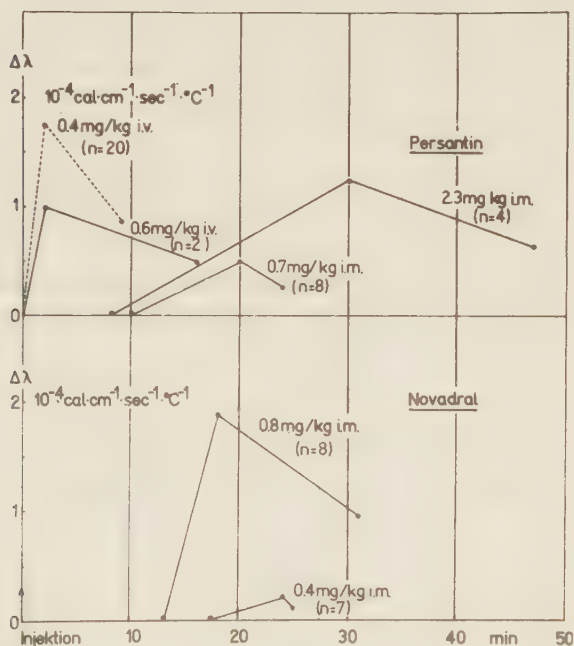


Abb. 17: Oben: Mittlere Änderung der lokalen Myocarddurchblutung ($\Delta\lambda$) nach intravenöser Injektion von Persantin in Narkose (gestrichelte Kurve) und beim wachen Tier (ausgezogene Kurve), sowie nach intramuskulärer Persantininjektion beim wachen Tier in verschieden hoher Dosierung. Unten: Mittlere Änderung der lokalen Myocarddurchblutung ($\Delta\lambda$) nach intramuskulärer Novadralinjektion in unterschiedlicher Dosierung. Beginn der Reaktion, maximale Durchblutungssteigerung und Halbwertszeit sind durch miteinander verbundene Punkte gekennzeichnet.

des Maximums sowie der Halbwertszeit verglichen und den Durchblutungsänderungen bei intramuskulären Injektionen von Novadral unter gleichen Versuchsbedingungen gegenübergestellt.

Dabei fällt auf, daß bei höherer intramuskulärer Persantininjektion die Steilheit des Durchblutungsanstieges gegenüber niedriger Dosierung nicht verändert ist (im Gegensatz zur Novadralwirkung). Infolgedessen dauert es bei hoher Dosierung von Persantin länger, bis das Maximum der Durchblutungssteigerung erreicht wird als bei niedriger Dosierung.

Bei den gleichen Katzen entsprechen die Reaktionen nach intramuskulärer Injektion von 2,5 mg/kg Persantin größenordnungsmäßig einem Sauerstoffmangel von etwa 10,5 Vol. % O_2 in der Atemluft, 1,5 mg/kg Persantin einem Sauerstoffmangel von etwa 11,2 % und 0,5 mg/kg Persantin einem Sauerstoffmangel von 13,5 % (Abb. 18).

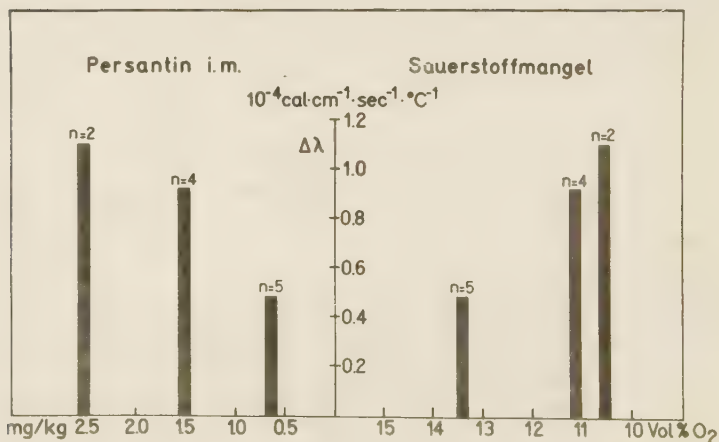


Abb. 18: Vergleich von Durchblutungsänderungen nach unterschiedlich hoher intramuskulärer Persantininjektion mit sauerstoffmangelbedingten Durchblutungsänderungen (11 Versuche bei 7 Tieren).

IV. Besprechung der Ergebnisse

A. Zur Methode

Beim Vergleich der Ergebnisse, die mit den verschiedenen Sondentypen gewonnen wurden, zeigte sich, daß die in Plastikschläuche eingebetteten Sonden eine höhere Bruchfestigkeit aufwiesen als die Drahtsonden ohne Umhüllung. Als Nachteil dieser Sonden muß jedoch ein etwas größerer Gewebsdefekt und eine stärkere Bindegewebsreaktion um die Sonden in Kauf genommen werden. Wie Messungen von BETZ u. BENZING (1963 a) zeigten, sind um die einfachen Drahtsonden (etwa 0,2 mm Durchmesser) ungefähr 20 Zellschichten bindegewebig verändert, bei den plastikumhüllten Sonden jedoch etwa 30-40 Zellschichten (BOSSHAMMER, 1966).

Da in dieser Arbeit lediglich über relative Änderungen der Durchblutung berichtet wird, dürfte diese Gewebsreaktion zumindest für die Beurteilung schneller Durchblutungsänderungen keine ausschlaggebende Bedeutung haben, denn nach den von HENSEL (1962) mitgeteilten Ergebnissen der bei Durchblutungsmessungen erfaßten Gewebsvolumina wird etwa ein Gewebsvolumen von 0,3 ml bei der Messung mit Drahtsonden erfaßt.

Die langsame Verminderung der Durchblutungshöhe im Verlauf der postoperativen Phase könnte allerdings durch die Bindegewebsentwicklung mitbedingt sein.

Ruhedurchblutungswerte und Ausmaß von Durchblutungsänderungen waren von Tier zu Tier verschieden. Dies war vorwiegend bedingt durch die unterschiedliche Sondenkonstruktion und Lage der Sonden im Gewebe.

B. Zur Ruhedurchblutung

Die wesentliche Ursache der allmählichen Verminderung der Myocarddurchblutung im Verlauf der postoperativen Phase war wahrscheinlich dadurch bedingt, daß gleich nach der Operation noch ein erheblicher Sauerstoffmangel bestand. Hierfür gab es aus den Versuchen folgende Hinweise:

1) Die Myocarddurchblutung konnte nach der Operation durch Sauerstoffanreicherung der Atemluft gesenkt werden. Spätestens 1-2 Tage nach der Operation war durch Sauerstoffgabe ein Abfall der Myocarddurchblutung nicht mehr zu beobachten. Damit wurden auch die von ECKENHOFF et al. (1947), sowie die von SOBOL et al. (1962) gesehenen Durchblutungsabfälle nach Sauerstoffgabe beim narkotisierten, thorakotomierten Tier verständlich, wenn man die Möglichkeit einer Hypoxämie berücksichtigte (vgl. ALELLA, 1954).

2) Die Myocarddurchblutung sank in den ersten Stunden nach der Operation schnell ab, in den folgenden Tagen jedoch verhältnismäßig langsam. Das schnelle Absinken der Myocarddurchblutung wird in erster Linie auf die bessere Sauerstoffversorgung zurückzuführen sein. Dafür spricht die in den ersten Tagen nach der Operation beobachtete Sauerstoffmangelempfindlichkeit.

Bei dem weiteren langsamen Absinken der Ruhedurchblutung im Laufe von 2-3 Wochen können noch weitere Faktoren eine Rolle spielen: z.B. bindegewebige Veränderungen um die Sonde und Anpassungsvorgänge an Sauerstoffmangel.

Die langsame Einstellung der Durchblutung auf einen konstanten Wert zeigte zwischen dem 4. und 6. Tage bei vielen Tieren einen 1-2 Tage anhaltenden leichten Anstieg der Ruhedurchblutung, wie er auch regelmäßig bei Untersuchungen von Adaptationsvorgängen der Gehirndurchblutung (BETZ u. WÜNNENBERG, 1964) und der Myocarddurchblutung (vgl. Abb. 11) gesehen worden ist.

Die aus Tabelle 1 und 2 ersichtlichen mittleren Ausgangswerte lassen erkennen, daß bei den meisten der dargestellten Versuche die Ruhedurchblutung noch nicht auf den endgültigen Wert abgesunken ist. Es kann aus diesen Beobachtungen geschlossen werden, daß bei kurzfristigen Versuchen und Beobachtungen die Änderung des Ausgangswertes das Meßergebnis nur unwesentlich beeinflusst, während bei chronischen Versuchen die Operation einige Wochen zurückliegen sollte, und die Ruhedurchblutungswerte über längere Zeit konstant bleiben müßten.

C. Zu den Durchblutungsänderungen bei Bewegungen, Belastungen, Nahrungsaufnahme und Emotionen

Jede Veränderung der körperlichen Haltung oder Aufmerksamkeit machte sich in einer Änderung der Myocarddurchblutung bemerkbar. Beim gesunden Tier waren bei jeder Art von Belastung lediglich Steigerungen der Durchblutung zu beobachten. Auch GREGG (1963) hat bei einer Schreckreaktion 10 Tage nach der Operation einen deutlichen Durchblutungsanstieg gesehen.

Kurz nach der Operation sowie bei schwerkranken Tieren waren bei gleichartiger Belastung ab und zu auch Abfälle der Durchblutung zu erkennen. Wahrscheinlich sind die Ergebnisse von DÖRNER u. WICK (1959; vgl. auch WICK u. DÖRNER, 1960), die an Hunden sowohl bei Lageveränderungen und Trinkreaktionen als auch bei Schreckreaktionen manchmal Durchblutungsabfälle beobachteten, darauf zurückzuführen, daß sie ebenfalls kurze Zeit nach der Operation gemessen haben.

Wenn auch beim gesunden Tier die Richtung der Durchblutungsänderung gleichförmig war, so zeigten sich doch je nach Art und Stärke des durchblutungsändernden Reizes quantitative Unterschiede. Der Durchblutungsanstieg war um so größer, je stärker z.B. die emotionelle Reaktion war. Regelmäßig war außerdem zu beobachten, daß emotionelle Reaktionen, die Bewegungen des Tieres zur Folge hatten, stärkere Durchblutungssteigerungen aufwiesen. Die Größe der Durchblutungssteigerung war ferner abhängig vom Grad der körperlichen Anstrengung bei Bewegungen. Letzteres stimmt mit Untersuchungen der Coronardurchblutung von ESSEX et al. (1936), GREGG (1963) und HEPPS et al. (1963) überein, die bei Laufversuchen sehr deutliche und gleichmäßige, bei stärkerer Belastung erhöhte Durchblutungssteigerungen sahen.

Die bei Emotionen beobachteten deutlichen Verminderungen der Durchblutung bei wiederholten emotionsauslösenden gleichartigen Reizen können als Zeichen einer Habituation (GLASER et al., 1959) an den Reiz angesehen werden.

Hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs entsprechen die Durchblutungsänderungen im Myocard den von BETZ (1965) beschriebenen Änderungen der Gehirndurchblutung bei der Katze während ähnlicher Reize.

D. Zu den Steigerungen der lokalen Myocarddurchblutung durch Hypoxie

Beim wachen Tier kann nicht sicher festgelegt werden, bei welchem Sauerstoffgehalt in der Luft die Myocarddurchblutung anzusteigen beginnt. Dieser Schwellenwert hängt sowohl von der Atmung (Totraumventilation, Atemvolumen), vom Blut (Hb-Gehalt, Sauerstoffbindungskurve) als auch vom Sauerstoffverbrauch des Myocards ab. Beim ruhig liegenden Tier fanden wir Schwankungen des Schwellenwertes von 17 - 15 % O_2 in der Inspirationsluft. Das stimmt etwa mit Untersuchungen von BRETSCHNEIDER (1958), ALELLA (1954) und SCHOEDEL et al. (1959) überein, die einen Beginn des Durchblutungsanstieges bei einer Sättigung des arteriellen Blutes von etwa 90 % gefunden haben. Sowohl die Schwellenwerte als auch die Änderungen der Durchblutungsgröße zeigten deutliche Unterschiede bei verschieden schneller Sauerstoffreduzierung. Bei sehr schnellem Übergang auf Sauerstoffmangelatmung von etwa 10 Vol. % O_2 sah man außerdem ein Überschießen der Myocarddurchblutung.

Die Ursache für die früher ansteigende, steiler verlaufende und überschießende Steigerung der Myocarddurchblutung bei schneller Reduzierung des Luftsauerstoffgehaltes ist unklar. Man könnte dabei an eine ungenügend rasche Kompensation des Atemzeitvolumens denken. Dafür sprach auch die Beobachtung, daß die Durchblutung beim gesunden Tier - im Gegensatz zu den überschießenden Reaktionen bei Sauerstoffreduzierung - während schneller Wiedererhöhung der Sauerstoffkonzentration in der Atemluft nicht unter den Ausgangswert absank.

Übereinstimmend mit den Befunden von ALELLA (1954), der fand, daß die jeweilige Änderung der arteriellen Sättigung bei Verringerung der Hypoxie größer sein muß, um

eine Veränderung der Coronardurchblutung hervorzurufen, konnten wir sehen, daß bei stufenweise vorgenommener Wiedererhöhung des Sauerstoffgehaltes der Atemluft die Myocarddurchblutung einen jeweils höheren Wert erkennen ließ als zu Beginn des Versuches, wenn der Sauerstoffgehalt stufenweise reduziert wurde.

Beim langdauernden O_2 -Mangel war eine Tendenz zur Normalisierung der Durchblutung erkennbar. Ähnliche Reaktionen fanden BETZ u. WÜNNENBERG (1964) bei Untersuchungen des Gehirnkreislaufs sowie GROLLMANN (1930) und ASLUSSEN and CONSOLAZIO (1941) bei Untersuchungen der Herzfrequenz und des Schlagvolumens. Letztere sahen bei Untersuchungen am Menschen unter chronischer Hypoxie nach etwa 10 Tagen zwar eine Abnahme des Schlagvolumens gegenüber der anfänglichen Erhöhung, jedoch lagen die Werte noch deutlich über denen in Meereshöhe. Nach den hier mitgeteilten Untersuchungen zeigt auch die Myocarddurchblutung bei Adaptation an chronischen Sauerstoffmangel eine Tendenz zur Normalisierung, d.h. zur Rückkehr auf den Ausgangswert.

E. Zum Einfluß von CO_2 -Inhalation auf die lokale Myocarddurchblutung

Vergleicht man die CO_2 -Wirkung auf die Myocarddurchblutung beim wachen und beim narkotisierten Tier (vgl. Tab. 2), so fällt auf, daß beim wachen Tier die Durchblutungsänderungen weitaus geringer sind. Das könnte daran liegen, daß das wache Tier besser in der Lage ist, durch Hyperventilation die erhöhte CO_2 -Spannung des Blutes zu senken. Außerdem ist bei einer geringeren Beatmung die O_2 -Bindungskurve stärker nach rechts verschoben, was bedeutet, daß bei gleichem O_2 -Druck und bei höherer CO_2 -Spannung die O_2 -Sättigung geringer ist (vgl. BETZ, NIESEL, SCHMAHL u. SCHMIDT, 1965). Die stärkere Durchblutungssteigerung bei den Narkoseversuchen ist dadurch jedoch nicht erklärt; vielleicht spielt dabei die pH-Verschiebung die entscheidende Rolle.

Übereinstimmend mit den Untersuchungen von BRETSCHNEIDER (1958) und BETZ, NIESEL, SCHMAHL u. SCHMIDT (1965) fanden wir geringere Anstiege der Myocarddurchblutung bei CO_2 -Inhalation als bei Sauerstoffmangelatmung.

F. Zur Wirkung von Pharmaka auf die lokale Myocard- durchblutung

a) Die Änderung der lokalen Myocarddurchblutung unter Adrenalin, Noradrenalin und Novadral

Die Reaktionen nach Adrenalin und Noradrenalin weichen von den von DÖRNER u. WICK (1959) mit der Thermostromuhr gewonnenen Werten qualitativ ab. Das könnte daran liegen, daß sich möglicherweise die von ihnen verwendeten Tiere noch nicht gänzlich von den Operationsfolgen erholt hatten.

Die in den eigenen Versuchen nach einem kurzen Anstieg beobachteten Durchblutungsabfälle nach Noradrenalingabe lassen sich angesichts der unphysiologisch hohen Dosierung sehr wahrscheinlich als druckpassive Reaktionen erklären.

Die Wirkung der verwendeten Adrenalin Dosen unterschieden sich von der des Noradrenalins dadurch, daß der Abfall, der dem initialen Anstieg folgte, nicht den Ausgangswert unterschritt. In einem Fall war sogar ein Wiederanstieg zu erkennen. Diese Reaktionsform führte BRETSCHNEIDER (1964) auf die stoffwechselsteigernde Wirkung des Adrenalins, das eine relative Hypoxie des Myocards auslösen soll, zurück. HEPPS et al. (1963) sahen bei Messungen der Coronardurchblutung mit dem Flowmeter am wachen Hund, daß Noradrenalin- und Adrenalininfusionen sich darin unterschieden, daß der Durchblutungsanstieg während der Noradrenalininfusion erst infolge einer Blutdrucksteigerung, dagegen bei Adrenalininfusion schon vor dem Blutdruckanstieg auftrat.

Bei intramuskulären Novadralinjektionen war die Zeit zwischen Injektion und Beginn der Reaktion sowie die Dauer bis zur Erreichung des Maximalwertes der Durchblutung sehr unterschiedlich. Im Gegensatz zu den von SPENGLER (1960) beschriebenen Herzfrequenzverminderungen fanden wir bei Dosierungen von 1 mg/kg einen beträchtlichen Frequenzanstieg, wobei die Tiere bewegungslos im Versuchskasten lagen. Zweimal konnte nach

Injektion von 0,7 - 1,0 mg/kg Novadral während der maximalen Steigerung der Durchblutung ein durch aktive oder passive Lageveränderung des Tieres hervorgerufener Abfall der Durchblutung beobachtet werden. Sobald sich das Tier wieder hinlegte, stieg die Durchblutung wieder an. Der kurzzeitige Abfall der Durchblutung ist wohl als blutdruckpassive Reaktion zu verstehen.

b) Der Einfluß von Persantin auf die lokale Myocard-
durchblutung

Bei wachen Katzen waren die Blutdruckabfälle bei weitem nicht so stark ausgeprägt wie bei narkotisierten Tieren und unterschieden sich nicht wesentlich von den an Menschen erhobenen Befunden (GEBHARDT et al., 1961; HOCHREIN et al., 1962). Außerdem sah man am wachen Tier längere Halbwertszeiten der Durchblutungssteigerungen als am narkotisierten Tier. Die länger dauernde Wirkung und einen geringen Blutdruckabfall am wachen Tier beschrieben auch DÖRNER u. WICK (1960).

Nach Persantininjektionen war keine wesentliche Änderung der Pulsfrequenz zu beobachten.

Bei intramuskulärer Injektion von Persantin war sowohl der Beginn der Reaktion als auch die Zeit bis zur Erreichung der maximalen Durchblutungssteigerung sehr unterschiedlich. Ein Zusammenhang zwischen der gewählten Dosis und dem Beginn der Reaktion konnte von uns nicht gefunden werden. Die Dauer bis zur Erreichung des maximalen Wertes der Durchblutungssteigerung war jedoch bei höherer Dosierung verlängert, desgleichen die Halbwertszeit (vgl. Abb. 17).

V. Zusammenfassung

Bei 35 Katzen wurden unterschiedlich aufgebaute Wärmeleitsonden in das Myocard implantiert und auf Haltbarkeit und Zuverlässigkeit bei der lokalen Durchblutungsmessung geprüft.

Nach der Implantation wurde der zuerst schnell, dann langsam verlaufende Abfall der Ruhedurchblutung über mehrere Wochen verfolgt.

Bewegungen und körperliche Belastungen, Nahrungsaufnahme und Emotionen führten bei gesunden Tieren stets zu Durchblutungsanstiegen, bei schwerkranken Tieren bisweilen zu Verminderungen der Myocarddurchblutung.

Bei akutem Sauerstoffmangel lag der Schwellenwert für die Reaktion der Myocarddurchblutung bei 17 - 16 Vol. % O_2 in der Atemluft. Bei unterschiedlicher Geschwindigkeit der Verminderung des Luftsauerstoffs ergaben sich relativ stärkere Durchblutungssteigerungen bei schneller Reduzierung. Bei sehr rasch erfolgender Reduzierung kam es außerdem zu einem überschießenden Anstieg der Myocarddurchblutung, der sich nach einigen Minuten wieder auf einen niedrigeren Wert einstellte. Die Bedeutung der zeitlichen Abhängigkeit von Sauerstoffkonzentrationsänderungen bei der Regulation der Myocarddurchblutung wird diskutiert.

Bei chronischen Sauerstoffmangelversuchen von 10 Vol. % O_2 in der Atemluft, 4 Stunden täglich, über 10 Tage, waren die Durchblutungssteigerungen während der Sauerstoffmangelatmung nach einigen Tagen geringer geworden, jedoch noch deutlich erhöht.

Die weniger ausgeprägte Durchblutungssteigerung bei CO_2 -Inhalation wurde der Steigerung der Myocarddurchblutung bei Sauerstoffmangelatmung gegenübergestellt.

Intravenöse Injektionen von Adrenalin und Noradrenalin sowie Inhalation von Amylnitrit führten zu kurzzeitigen Durchblutungssteigerungen. Die Halbwertszeit bei intravenöser Gabe von Persantin beim wachen und beim narkoti-

sierten Tier lag bei etwa 10 Minuten. Unter intramuskulären Persantin- und Novadralgaben kam es dagegen zu oftmals sehr lange dauernden Anstiegen der Myocarddurchblutung. Die verschiedenen Durchblutungsreaktionen wurden zueinander in Beziehung gesetzt.

Zahl der Versuche	Tage nach der Operation (Mittelwert)	Art der Reaktion	Mittlerer Ausgangswert (λ)	Mittlere maximale Durchblutungsänderung ($\Delta\lambda$)
56	11	Fütterung	14,6	+ 0,62
46	8	Trinken	15,2	+ 0,58
8	13	Umherlaufen	15,6	+ 0,51
40	5	Lageveränderung (Aufstehen)	15,1	+ 0,55
23	12	Aufmerksamkeit	14,5	+ 0,58
31	5	Katze wird gestreichelt	14,8	+ 0,60
18	8	Katze leckt sich und putzt sich	15,1	+ 0,61
32	8	Ängstigung	15,7	+ 0,51
21	11	Intramuskuläre Injektion	15,2	+ 0,71
104		sieht		+ 0,79
64	12	fängt Maus	15,2	+ 1,14
23		frißt		+ 0,75
13	9	Katze sieht Hund; Fauchen	15,7	+ 1,36
5	13	Lageveränderung verbunden mit Anstrengung	15,2	+ 1,0
17	32	Katze läuft auf einem Laufband (etwa 3 km/h)	14,0	+ 1,07
5	12	Lauter Lärm	14,4	+ 0,94

Abelle 1: Mittlere Änderungen der lokalen Myocarddurchblutung bei unterschiedlichen Reizen.
Die Messungen wurden an wachen Katzen durchgeführt.

Zahl der Versuche	Zustand der Tiere	Tag nach der Operation (Mittelwert)	Mittlerer Ausgangswert (λ)	Vorgang	Mittlere Dosis (/kg Körpergewicht bei Pharmaka)	Applikationsart
7	Narkose	-		O ₂ -Mangel	5 % O ₂	Inhalation
7	"	-		CO ₂ -Inhalation	3 % CO ₂	"
20	"	-	16,3 (n=20)	Noradrenalin	1,5 µg	i.v.
20	"	-		Persantin	0,4 mg	i.v.
28	wach	12	15,0 (n=43)	O ₂ -Mangel	15 % O ₂	Inhalation
28	"			"	13 % O ₂	"
32	"			"	10 % O ₂	"
14	"			"	8 % O ₂	"
12	"	6	15,4	CO ₂ -Inhalation	6 % CO ₂	"
4	"	13	15,9	Adrenalin	4,3 µg	i.v.
4	"	10	15,0	Noradrenalin	2,0 µg	i.v.
4	"	7	15,7	"	4,0 µg	i.v.
6	"	7	15,3	"	7,0 µg	i.v.
7	"	10	14,3	Novadral	0,4 mg	i.m.
8	"	9	15,4	"	0,8 mg	i.m.
18	"	2	14,9	Amylnitrit	1 Tropfen	Inhalation
8	"	7	15,5	Persantin	0,7 mg	i.m.
4	"	15	15,6	"	2,3 mg	i.m.
2	"	9	15,5	"	0,6 mg	i.v.

Tabelle 2: Mittlere Änderungen der lokalen Myocarddurchblutung Applikation verschiedener Pharmaka.
Die Versuche wurden überwiegend an wachen Katzen
Die Ergebnisse von Versuchen an narkotisierten Katzen

Durch In- jizieren verursach- te Durch- blutungs- änderung	HWZ	Mittlere Beginn der Reaktion	Mittlere maximale Durch- blutungs- änderung	Dauer bis zur Er- reichung des Maxi- mums	HWZ	Blutdruck- änderung
($\Delta \lambda$)	(min)	(min)	($\Delta \lambda$)	(min)	(min)	Δp (mm Hg)
-	-	<1	+ 1,80	4	-	- 14
-	-	<1	+ 1,01	4	-	+ 18
-	-	sofort	+ 2,56	<1	1	+ 33
-	-	"	+ 1,75	2	9	- 26
-	-	<1	+ 0,34	-	-	-
-	-	<1	+ 0,71	-	-	-
-	-	<1	+ 1,45	-	-	-
-	-	<1	+ 1,84	-	-	-
-	-	<1	+ 0,77	-	-	-
-	-	sofort	+ 1,43	<1	1	-
-	-	"	+ 1,02	<1	1	-
-	-	"	+ 1,25	<1	<1	-
-	-	"	+ 1,58	<1	<1	-
+ 0,6	1	17	+ 0,21	24	8	-
+ 0,59	1	13	+ 1,88	18	18	-
-	-	<1	+ 0,50	1	2	-
+ 0,76	1	10	+ 0,50	20	14	-
+ 1,0	1	8	+ 1,25	30	37	-
-	-	sofort	+ 1,0	1	10	-

ei veränderter Zusammensetzung der Atemluft sowie nach
 durchgeführt.
 nach BETZ u. BENZING, 1963 b) wurden zum Vergleich angeführt.

Ver- such Nr.	Sub- stanz	Dosis /kg (μg)	Aus- gangs- wert (λ)	Maximale Änderung der Durch- blutung ($\Delta\lambda$)	HWZ (min)	Blutdruck- änderung Δp (mm Hg)	Tag nach der Ope- ration
1234	A	5	16,9	+ 1,4	<1	-	16
1516	A	4	15,2	+ 0,7	<1	-	3
2190	A	3	14,5	+ 0,6	2	+ 15	25
2306	A	5	17,0	+ 3,0	1	-	6
1211	NA	2	16,8	+ 1,1	<1	-	4
1407	"	1	14,2	+ 0,7	1	+ 35	3
1413	"	2	14,2	+ 1,1	1	+ 40	3
2191	"	3	14,4	+ 1,2	2	+ 30	25
1206	"	4	17,5	+ 1,5	<1	-	2
1231	"	4	16,9	+ 1,6	<1	-	16
1513	"	4	14,6	+ 0,9	<1	-	3
1535	"	4	13,8	+ 1,0	<1	-	7
1207	"	6	16,5	+ 1,3	<1	-	3
1537	"	6	13,2	+ 1,6	<1	-	7
1541	"	12	13,3	+ 2,0	2	-	8
1680	"	7	15,7	+ 0,7	1	-	5
1935	"	6	16,1	+ 1,7	<1	-	15
2305	"	5	16,8	+ 2,2	<1	-	6

Tabelle 3: Die Änderung der lokalen Myocarddurchblutung nach intravenöser Gabe von Adrenalin (= A) und Noradrenalin (= NA) in verschiedenen hoher Dosierung.

Ver- such Nr.	Dosis /kg	Aus- gangs- wert	Beginn der Re- aktion	Maximale Änderung der Durch- blutung	Dauer bis zur Errei- chung des Ma- ximums	HWZ	Tag nach der Ope- ration
	(mg)	(λ)	(min)	(Δλ)	(min)	(min)	
0704	0,5	14,2	7	+ 0,2	8	5	1
0920	0,5	14,4	25	+ 0,5	27	3	3
1118	0,5	15,6	20	+ 0,1	40	23	5
2715	0,3	13,4	5	+ 0,1	6	2	20
2717	0,4	13,5	50	+ 0,4	60	12	20
3008	0,2	14,7	3	+ 0,1	4	1	9
3010	0,3	14,6	7	+ 0,2	20	21	9
0501	1,0	17,3	4	+ 1,0	11	17	1
0924	1,0	14,3	3	+ 1,7	8	16	4
1014	0,7	14,1	7	+ 2,8	12	12	3
1114	0,7	13,9	7	+ 4,8	12	16	3
1217	0,6	16,4	55	+ 1,0	60	20	7
1825	1,0	16,2	18	+ 2,9	25	20	7
2737	0,8	14,0	1	+ 0,6	4	25	33
3105	0,6	17,1	10	+ 0,2	15	15	10

Tabelle 4: Die Änderung der lokalen Myocarddurchblutung nach intramuskulärer Gabe von Novadral in verschieden hoher Dosierung. Beginn der Reaktion und Dauer bis zur Erreichung des Maximums werden vom Zeitpunkt der Applikation an gerechnet.

Ver- such Nr.	Dosis /kg	Aus- gangs- wert	Beginn der Re- aktion	Maximale Änderung der Durch- blutung	Dauer bis zur Errei- des Ma- ximums	HWZ	Tag nach der Ope- ration
	(mg)	(λ)	(min)	(Δλ)	(min)	(min)	
0108	0,6	17,8	2	+ 0,4	5	5	1
0126	0,8	15,7	1	+ 0,8	3	4	3
0215	0,6	14,0	34	+ 0,6	45	15	3
1518	0,4	13,8	16	+ 0,4	43	30	3
1702	0,4	20,4	5	+ 0,8	25	38	2
2707	0,8	13,7	2	+ 0,2	8	10	12
2721	1,0	13,7	22	+ 0,3	25	10	21
3013	1,0	14,5	2	+ 0,5	3	11	10
1204	2,0	16,7	2	+ 1,9	8	45	2
1229	2,5	16,6	8	+ 1,4	28	25	14
1833	2,5	15,2	5	+ 0,7	30	30	9
2738	2,0	13,6	18	+ 1,0	52	49	34

Tabelle 5: Die Änderung der lokalen Myocarddurchblutung nach intramuskulärer Gabe von Persantin in verschieden hoher Dosierung. Beginn der Reaktion und Dauer bis zur Erreichung des Maximums werden vom Zeitpunkt der Applikation an gerechnet.

Literaturverzeichnis

- ALELLA, A. Arterielle Sauerstoffsättigung und Coronardurchblutung. Pflügers Arch.ges.Physiol. 259,422-435 (1954)
- ASCHOFF, J. Grundversuche zur Temperaturregulation. Über vergleichende Meßwerte zur Beurteilung der Wärmeabgabe an Wasser. Pflügers Arch.ges.Physiol. 247,469-479 (1944)
- ASMUSSEN, E. and F.C.CONSOLEZIO: The circulation in rest and work on Mount Evans (4300 m). Amer.J.Physiol. 132,555-563 (1941)
- BETZ, E. Die lokale Gehirndurchblutung im akuten und chronischen Experiment Habilitationsschrift, Marburg 1965
- BETZ, E. u. H.BENZING: Fortlaufende Registrierung der lokalen Myocarddurchblutung an wachen, frei beweglichen Katzen. Verh.Dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch. 28, 437-440 (1963 a)
- BETZ, E. u. H.BENZING: Zum Mechanismus der Wirkung von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf die Myocarddurchblutung. Arzneim.-Forsch. 13,702-706 (1963 b)
- BETZ, E., D.BRAASCH u. H.HENSEL: Die Wirkung von 2,6-Bis-(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)-pyrimidin auf die Durchblutung von Myocard, Gehirn, Niere, Leber, Haut und Muskulatur. Arzneim.-Forsch. 11,333-336 (1961)
- BETZ, E., H.HENSEL u. W. DU MESNIL DE ROCHEMENT: Gleichzeitige Messung der lokalen Myocarddurchblutung mit Wärmeleitmessern und ⁸⁵Krypton-Clearance. Pflügers Arch.ges.Physiol. 283,R 54 (1965)
- BETZ, E., W.NIESEL, F.W.SCHMAHL u. K.SCHMIDT: Lokale Durchblutung und capilläre Sauerstoffsättigung des Myocards unter Hypoxie und Hyperkapnie sowie nach Einwirkung von Adrenalin, Noradrenalin und Vasopressin. Pflügers Arch.ges.Physiol. 285,55-62 (1965)

- BETZ, E. u. W. WÜNNENBERG: Anpassungsvorgänge der Gehirndurchblutung an Sauerstoffmangel.
Arch.phys.Ther.(Lpz.) 16,45-52 (1964)
- BOSSHAMMER, W. Die Wirkung einiger vasoaktiver Substanzen auf die Myocarddurchblutung wacher, frei beweglicher Katzen bei oraler Applikation.
Inauguraldisertation, Marburg 1966
- BRETSCHNEIDER, H.J. Über den Mechanismus der hypoxischen Coronarerweiterung.
In: Probleme der Coronardurchblutung, Bad Oeyn. Gespr. II,44-83 (1958)
- BRETSCHNEIDER, H.J. Vergleichende Untersuchungen von Koronar- und Nierendurchblutung unter der Wirkung von Sympathicomimetica, Sympatholytica und Adenosinkörpern.
In: Kreislaufmessungen, 4. Freiburger Colloquium, S.104-125. Banaschewski, München-Gräfelfing 1964
- BRETSCHNEIDER, H.J., A.FRANK, U.BERNARD, K.KOCHSIEK u. F.SCHELER: Die Wirkung eines Pyrimidopyrimidin-Derivates auf die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels.
Arzneim.-Forsch. 9,49-59 (1959)
- DÖRNER, J. u. E.WICK: Schwankungen und Änderungen der Koronardurchblutung und des Blutdruckes am wachen Hund bei fortlaufender Registrierung.
Verh.Dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch. 25, 249-252 (1959)
- DÖRNER, J. u. E.WICK: Vergleichende Untersuchungen zur Wirksamkeit gebräuchlicher coronarerweiternder Pharmaka bei narkotisierten und wachen Hunden.
Arzneim.-Forsch. 10,631-636 (1960)
- ECKENHOFER, J.E., J.H.HAFKENSCHIEL and C.M.LANDMESSER: The coronary circulation in the dog.
Amer.J.Physiol. 148,582-596 (1947)
- ESSEX, H.E., J.F.HERRICK, E.J.BALDES and F.C.MANN: Blood flow in the circumflex branch of the left coronary artery of the intact dog.
Amer.J.Physiol. 117,271-279 (1936)
- GEBHARDT, W., J.DRESSEL, H.STEIM u. H.REINDELL: Die Wirkung des 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidins auf den Kreislauf.
Arzneim.-Forsch. 11,962-969 (1961)

- GERLACH, E. u. B.DEUTICKE: Bildung und Bedeutung von Adenosin in dem durch Sauerstoffmangel geschädigten Herzmuskel unter dem Einfluß von 2,6-Bis-(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin.
Arzneim.-Forsch. 13,48-50 (1963)
- GERLACH, E. u. B.DEUTICKE: Biochemische Aspekte der adenosin-bedingten Koronardilatation.
In: Kreislaufmessungen, 4. Freiburger Colloquium, S.126-132. Banaschewski, München-Gräfelfing 1964
- GIBBS, F.A. A thermoelectric blood flow recorder in the form of a needle.
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 31,141-146 (1933)
- GLASER, H. Die Behandlung des hypotonen Beschwerdekompleses.
Ärztl.Prax. 12,2004-2006 (1960)
- GLASER, E.M., M.S.HALL and G.C.WHITTOW: Habituation to heating and cooling of the same hand.
J.Physiol.(Lond.) 146,152-164 (1959)
- GOLENHOFEN, K., H.HENSEL u. G.HILDEBRANDT: Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen in Forschung und Klinik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963
- GRABNER, G., F.KAINDL u. O.KRAUPP: Die Wirkung von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf Herz-tätigkeit und Coronarkreislauf narkotisierter Hunde.
Arzneim.-Forsch. 9,45-47 (1959)
- GRAYSON, J. Internal calorimetry in the determination of thermal conductivity and blood flow.
J.Physiol.(Lond.) 118,54-72 (1952)
- GREGG, D.E. Physiology of the coronary circulation.
Circulation 27,1128-1137 (1963)
- GROLLMANN, A. Physiological variations of the cardiac output of man. The effect of high altitude on the cardiac output and its related functions: an account of experiments conducted on the summit of Pike's Peak, Colorado.
Amer.J.Physiol. 93,19-40 (1930)
- HAUSS, W.H. Angina pectoris. Entstehung, Erkennung, Beurteilung und Behandlung der Herzschmerzanfälle.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954

- HENSEL, H. Fortlaufende Wärmeleitfähigkeits- und Durchblutungsmessungen im Gewebe mit einer Differential-Calorimetersonde. Ber.Physiol. 162,360 (1953/54)
- HENSEL, H. Principles of blood flow measurement in various organs by heated thermocouples. Proc. of the Int. Union of Physiological sciences, Vol.II, XXII. Int. Congr., Leiden (1962)
- HENSEL, H. Neue Wärmeleitsonden zur Durchblutungsregistrierung Naturwissenschaften 50,155-156 (1963)
- HENSEL, H., E.BETZ u. W. DU MESNIL DE ROCHEMENT: Langfristige Registrierung der Myocarddurchblutung am wachen Tier mit neuen Wärmeleitsonden. Pflügers Arch.ges.Physiol. 281,101 (1964)
- HEPPS, S.A., B.B.ROE and B.B.RUTKIN: Coronary blood flow in the intact conscious dog: studies with miniature electromagnetic flow transducers. J.thorac.cardiovasc.Surg. 46,783-794 (1963)
- HOCHREIN, H., K.W.SCHNEIDER u. R.SELL: Über die Wirkung von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf das suffiziente und insuffiziente Herz. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. Pharmak. 243,119-135 (1962)
- HOCKERTS, TH. u. G.BÜGELMANN: Untersuchungen über die Wirkung von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf Herz und Kreislauf. Arzneim.-Forsch. 9,47-49 (1959)
- KADATZ, R. Die pharmakologischen Eigenschaften der neuen coronarerweiternden Substanz 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin. Arzneim.-Forsch. 9,39-45 (1959)
- KIESE, M. u. G.LANGE: Calorimetrische Messung der Durchblutung des Herzmuskels. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. Pharmak. 231,149-157 (1957)

- KIESE, M., G.LANGE u. K.RESAG: Die Wirkung von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf die Durchblutung des experimentellen Herzinfarkts und des gesunden Herzmuskels.
Z.ges.exp.Med. 132,426-435 (1960)
- KÜBLER, W. u. H.J.BRETSCHNEIDER: Kompetitive Hemmung der katalysierten Adenosindiffusion als Mechanismus der coronarerweiternden Wirkung eines Pyrimido-pyrimidin-Derivates.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 280,141-157 (1964)
- KUNZ, W., W.SCHMID u. M.SIESS: Untersuchungen zur Wirkung von 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf den Herzstoffwechsel.
Arzneim.-Forsch. 12,1098-1109 (1962)
- KUSCHINSKY, G. u. H.LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964
- LOCHNER, W. u. M.NASSERI: Die Wirkung eines Pyrimido-pyrimidin-Derivates auf Stoffwechsel und Sauerstoffversorgung des Herzens.
Arzneim.-Forsch. 10,636-638 (1960)
- MENGE, H.G. u. R.KADATZ: Beziehungen zwischen Konstitution und gefäßerweiternder Wirkung von Pyrimido(5,4-d)pyrimidin-Derivaten.
Arzneim.-Forsch. 9,476-480 (1959)
- SCHOEDEL, W. u. W.LOCHNER: Physiologie und Pathophysiologie der Sauerstoffversorgung des Herzens.
In: Struktur und Stoffwechsel des Herzmuskels. I.Symposion Münster, S.63-74. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959
- SOBOL, B.J., S.A.WANLASS, E.B.JOSEPH and I.A.AZARSHAHY: Alteration of coronary blood flow in the dog by inhalation of 100 per cent oxygen.
Circulat.Res. 11,797-802 (1962)
- SPENGLER, G.A. Klinische Erfahrungen bei der Behandlung von Kreislaufkollapszuständen mit Novadral.
Schweiz.med.Wschr. 90,580-586 (1960)

- TEUTSCH, W. Orthostatische Kreislaufregulationsstörungen und ihre Behandlung mit peroralen Gaben von m-Oxyphenylaminoethanol (Novadral). Med.Klin. 50, 1383-1386 (1955)
- WICK, E. u. J.DÖRNER: Ergebnisse fortlaufender Registrierung der Coronardurchblutung und des Blutdruckes an narkotisierten und wachen Hunden. Z.Kreisl.-Forsch. 49, 606-611 (1960)
- WOLF, W. Pharmakologische Kreislaufstabilisierung nach Operationen. Chirurg 32, 298-300 (1961)

Lebenslauf

Am 26. Oktober 1932 wurde ich als Sohn des Elektrobaumeisters Walter Benzing und seiner Ehefrau Maria, geb. Geiger, in Berlin geboren.

Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Volksschule in Berlin, nach der Evakuierung von 1943 bis 1952 das Uhlandgymnasium in Tübingen. Nach der Reifeprüfung im Frühjahr 1952 begann ich in Tübingen mit dem Studium der Evangelischen Theologie, das ich 1953 in Heidelberg, 1954 in Göttingen, 1956 in Bonn weiterführte und mit der 1. theologischen Prüfung vor dem Landeskirchenamt in Düsseldorf abschloß.

Im Wintersemester 1958/59 begann ich mit dem Studium der Medizin in Marburg. Nach dem Physikum im Frühjahr 1961 war ich 18 Monate als Hilfskraft im Physiologischen Institut der Universität Marburg tätig. Am 3. September 1964 schloß ich das Medizinstudium mit der ärztlichen Prüfung ab.

Im September 1964 kehrte ich als Medizinalassistent wiederum an das Physiologische Institut der Universität Marburg zurück. Seit Mai 1965 bin ich als Medizinalassistent am Kreis- und Stadtkrankenhaus Witzenhausen/Werra tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann, Berendes, Bickel, Bock, Braun-Falco, Bücher, Dimroth, Dittrich, Dölle, Exner, Förster, Gedigk, Groß, Hamm, Hartmann, Hensel, Heuser, Hornung, Huber, Jacob, Karlson, Kessel, Knauf, Lang, Linneweh, Lübbers, Mahr, v.Manger-König, Martini, Marx, Maurath, du Mesnil de Rochement, Neubauer, Niessing, Oehme, Petry, Rodenhäuser, Sauer, Schleyer, Schmid, Schmitz, Schölmerich, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Stein, Straub, Streicher, Walcher, Wendt, Würterle.

Herrn Prof. Dr. H. Hensel danke ich für die Überlassung der Arbeit und die Möglichkeit, diese an seinem Institut durchführen zu können.

Ebenso danke ich Herrn Dozent Dr. E. Betz, der mich in allen Fragen zu jeder Zeit beraten hat. Den Angehörigen des Physiologischen Instituts spreche ich ebenfalls meinen Dank aus für die freundliche Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern an dieser Stelle dafür danken, daß sie mir das Medizinstudium als zweites Studium ermöglicht haben.

